This is a digital copy of a book that was preserved for generations on library shelves before it was carefully scanned by Google as part of a project to make the world's books discoverable online.

It has survived long enough for the copyright to expire and the book to enter the public domain. A public domain book is one that was never subject to copyright or whose legal copyright term has expired. Whether a book is in the public domain may vary country to country. Public domain books are our gateways to the past, representing a wealth of history, culture and knowledge that's often difficult to discover.

Marks, notations and other marginalia present in the original volume will appear in this file - a reminder of this book's long journey from the publisher to a library and finally to you.

Usage guidelines

Google is proud to partner with libraries to digitize public domain materials and make them widely accessible. Public domain books belong to the public and we are merely their custodians. Nevertheless, this work is expensive, so in order to keep providing this resource, we have taken steps to prevent abuse by commercial parties, including placing technical restrictions on automated querying.

We also ask that you:

+ *Make non-commercial use of the files* We designed Google Book Search for use by individuals, and we request that you use these files for personal, non-commercial purposes.

+ *Refrain from automated querying* Do not send automated queries of any sort to Google's system: If you are conducting research on machine translation, optical character recognition or other areas where access to a large amount of text is helpful, please contact us. We encourage the use of public domain materials for these purposes and may be able to help.

+ *Maintain attribution* The Google "watermark" you see on each file is essential for informing people about this project and helping them find additional materials through Google Book Search. Please do not remove it.

+ *Keep it legal* Whatever your use, remember that you are responsible for ensuring that what you are doing is legal. Do not assume that just because we believe a book is in the public domain for users in the United States, that the work is also in the public domain for users in other countries. Whether a book is still in copyright varies from country to country, and we can't offer guidance on whether any specific use of any specific book is allowed. Please do not assume that a book's appearance in Google Book Search means it can be used in any manner anywhere in the world. Copyright infringement liability can be quite severe.

About Google Book Search

Google's mission is to organize the world's information and to make it universally accessible and useful. Google Book Search helps readers discover the world's books while helping authors and publishers reach new audiences. You can search through the full text of this book on the web at `http://books.google.com/`

Naunyn-schmiedeberg's Archives of Pharmacology

Deutsche Pharmakologische Gesellschaft, LINK (Online service)

Google

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

ARCHIV

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

DR. EDWIN KLEBS,
PROF. D. PATHOLOG. ANATOMIE IN PRAG.

DR. B. NAUNYN,
PROF. D. MEDIC. KLINIK IN KÖNIGSBERG.

DR. O. SCHMIEDEBERG,
PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE IN STRASSBURG.

VIERTER BAND.

Mit 6 Holzschnitten und 5 Tafeln.

LEIPZIG,
VERLAG VON F. C. W. VOGEL.
1875.

Digitized by Google

Main Lib. BIOLOGY LIBRARY G

Digitized by Google

Inhalt des vierten Bandes.

Erstes und zweites (Doppel-) Heft

(ausgegeben am 6. August 1875).

Seite

I. Antiseptica und Bakterien. (Aus dem Laboratorium des Professor Dr. Dragendorff in Dorpat.) Von Leonid Bucholtz, Stud. med. 1

II. Ueber das Verhalten der Harnstoffproduction bei künstlicher Steigerung der Körpertemperatur. Von G. Schleich, Assistenzarzt der medicinischen Klinik in Tübingen. (Tafel I.) 82

III. Beiträge zur Kenntniss der pathogenen Schistomyceten. IV. Abhandlung. Von E. Klebs. (Tafel II.) 107

IV. Ueber die therapeutische Verwendung des Sauerstoffs. Von Prof. Dr. R. Buchheim 137

V. Kleinere Mittheilungen.

1. Ueber M. J. Rossbach's „Weitere Untersuchungen über die physiologischen Wirkungen des Atropin und Physostigmin" etc. Von Dr. Erich Harnack. 146

2. Experimentelle Untersuchungen über die Veränderungen der Hornhautzellen bei der traumatischen Keratitis. Vorläufige Mittheilung von Cand. med. Theodor Meyerowitz. (Aus dem pathologisch-anatomischen Institute zu Königsberg in Preussen) 154

104129

Digitized by Google

Drittes Heft

(ausgegeben am 17. September 1875).

Seite

VI. Untersuchungen über den Einfluss der Temperatur auf Bakterienvegetation. (Aus dem Laboratorium des Prof. Dr. Dragendorff in Dorpat.) Von Leonid Bucholtz, Stud. med. 159

VII. Arbeiten aus dem Institut für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

9. Untersuchungen über Fliegenpilz-Alkaloide. Von Dr. Erich Harnack 168

VIII. Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

10. Ueber die Wirkungen des Toxiresins und des Digitaliresins auf den thierischen Organismus. Von Dr. Henri Perrier. Aus dem Französischen übersetzt von Dr. Erich Harnack 191

IX. Beiträge zur Kenntniss der pathogenen Schistomyceten. V. Abhandlung. Von Prof. E. Klebs (Tafel III. u. IV.). 207

X. Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Greifswald (Prof. Dr. Eulenburg).

1. Ein Beitrag zur Kenntniss der antifebrilen Wirksamkeit der Salicylsäure. Nach experimentellen Untersuchungen. Von Dr. Zimmermann in Greifswald 248

XI. Besprechungen.

C. Binz, Das Chinin, nach den neueren pharmakologischen Arbeiten dargestellt. Berlin 1875. (Dr. G. Kerner) . . . 251

Viertes Heft

(ausgegeben am 22. October 1875).

XII. Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut der Universität Dorpat.

8. Untersuchungen über den Nervus accelerator cordis der Katze. Von Professor Dr. R. Boehm, unter Mitwirkung des Dr. H. Nussbaum 255

Digitized by Google

Seite

XIII. Mittheilungen aus dem pharmakologischen Experimentalcursus von Prof. Th. Husemann in Göttingen.
1. Ein Beitrag zur Wirkung der Phenole und des Thymols insbesondere. Nach Versuchen von J. Valverde aus San José in Costarica 280

XIV. Mittheilungen aus dem pharmakologischen Experimentalcursus von Prof. Th. Husemann in Göttingen.
2. Ueber die Wirkung des Solnins und Solanidins, z. Th. nach Versuchen von Dr. med. Antonio Balmanya aus Trinidad in Cuba 309

XV. Ueber die Wirkungen eines neuen synthetischen Alkaloids. Von C. Binz 340

Fünftes und sechstes (Doppel-) Heft

(ausgegeben am 10. December 1875).

XVI. Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut der Universität Dorpat.
9. Ueber paradoxe Vaguswirkungen bei curarisirten Thieren; Beiträge zur Kenntniss der Physiologie der Herznerven und der Pharmakologie des Curare. Von Prof. Dr. R. Boehm 351

XVII. Arbeiten aus dem Institut für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.
11. Ueber das Secale cornutum. Von Dr. Zweifel, Privatdocent und 1. Assistent der geburtshülflich-gynäkologischen Klinik zu Strassburg 387

XVIII. Beiträge zur Kenntniss der pathogenen Schistomyceten. VI. Abhandlung. Von Prof. E. Klebs (Tafel V.) 409

Digitized by Google

Berichtigungen.

S. 32 Z. 12 v. u. liess: nach 48 Stunden statt: nach 24 Stunden.
„ 54 „ 16 v. o. „ Boschfontaine (Archiv de physiologie normale. Bd. VI. p. 724) statt: Borchfontaine.
„ 58 „ 4 v. o. „ arrodirt statt verdickt.
„ 64 lautet die zweite Columne der oberen Tabelle

nicht:	—	sondern:	0,00
„	0,05	„	0,25
„	0,10	„	0,50
„	0,15	„	0,75
„	0,20	„	1,00

Digitized by Google

LIBRARY OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA

I.

Antiseptica und Bakterien.

(Aus dem Laboratorium des Prof. Dr. Dragendorff in Dorpat.)

Von

Leonid Bucholtz, Stud. med.

Bei der täglich wachsenden Bedeutung, welche die Bakterien in der Lehre von den septischen und Infectionskrankheiten in der neuesten Zeit gewinnen, bei der hochwichtigen Rolle, die man ihnen beim Fäulnissprocess zuschreibt, scheint es durchaus geboten, Mittel zu erforschen, die entweder Bakterienentwicklung gar nicht zu Stande kommen lassen, oder aber schon entwickelte Bakterien schnell und sicher tödten.

Als solche Mittel gelten die sogenannten antiseptischen Stoffe, doch sind mir aus der so grossen Bakterienliteratur nur wenig Arbeiten bekannt, die sich zur Aufgabe gemacht haben, speciell das Verhalten der Bakterien gegen diese Stoffe zu prüfen.

Dougall (The medical Times and Gazette. April 27. 1872. S. 485) und Crace-Calvert (ibid. Oct. 19. 1872. S. 443), deren Arbeiten sich gewissermaassen hierauf beziehen, experimentiren nicht nur mit Bakterien. Sie überlassen die Infection ihrer Versuchsflüssigkeiten — Heuinfus, Harn, Eiweisslösung — dem Zufall, lassen „Pilze" neben „Vibrionen" gedeihen. Nun macht aber schon Pasteur (Mémoire sur les corpuscules organisés etc. in Annales de chimie et de physique. Sér. III. Bd. 64. 1862. pag. 1 u. ff.) darauf aufmerksam, und ich kann es nach meiner Erfahrung nur bestätigen, dass Schimmel- und Bakterienkeime sich feindlich zu einander verhalten, dass die einen die anderen in ihrer Entwicklung stören und hemmen. Darunter muss die Exactheit der Versuche der oben citirten Autoren, namentlich Crace-Calvert's, leiden, denn der Einwand liegt nah, dass in dem gegebenen Falle Bakterienentwicklung ausgeblieben,

Digitized by Google

nicht weil ein Antisepticum zugegen, sondern weil der Schimmel zu üppig vegetirt. — Ferner experimentiren beide Autoren mit Flüssigkeiten, die durch den Zusatz der betreffenden Antiseptica in ihrer theils unbekannten chem. Constitution mehr weniger tiefgreifend verändert werden, so dass nicht entschieden werden kann, ob die Bedeutung des antiseptischen Stoffes in einer Veränderung des Ernährungssubstrats der Fäulnissorganismen zu suchen sei, oder in einer unmittelbaren Affection dieser selbst. — Endlich ist es unstatthaft, die Bewegung der Bakterien als Kriterium ihres Lebens oder Todes zu verwenden. Bakterien aus dem Bodensatz einer spontan geklärten Nährflüssigkeit zeigen keine, höchstens schwache Bewegung; sie vermehren sich aber rasch, sobald man sie unter allen Cautelen in frische Nährflüssigkeit überführt, sind also nicht todt. Andererseits habe ich oft beobachten können, dass Bakterien, die durch Zusatz irgend eines der von mir geprüften Gifte ihre Fortpflanzungsfähigkeit vollständig eingebüsst hatten, schwache Bewegung zeigten.

Ausser den beiden oben angeführten Arbeiten sind mir keine bekannt, die eine grössere Reihe von antiseptischen Stoffen in Betreff ihrer Wirkung auf Fäulniss und die Bakterien geprüft hätten. Wohl finden wir hier und da Angaben über die Menge eines Giftes, die im Stande ist Bakterien zu tödten; eine streng systematische, mit möglichster Exactheit angestellte Prüfung dieser Gifte fehlt. Die Ansichten aber, die unsere Zeit über Fäulniss und Gährung, über Contagium und Miasma hegt, machen eine solche Untersuchung nothwendig.

Im Nachfolgenden theile ich eine Reihe von Versuchen mit, die ich theils mit längst bekannten, theils mit neuen Antisepticis angestellt habe, in denen ich die meisten derselben nach zwei Richtungen hin prüfte:

1) suchte ich die kleinste Menge des betreffenden Antisepticums zu ermitteln, die in ein und derselben möglichst einfach zusammengesetzten, der Entwicklung von Bakterien günstigen Nährflüssigkeit diese verhindert,

2) forschte ich nach der Dosis des Giftes, die die Fortpflanzungsfähigkeit in üppigster Proliferation begriffener Bakterien vernichtet.

Seit den Untersuchungen Cohn's über Bakterien (Beiträge zur Biologie der Pflanze. II. S. 127 u. ff.) ist es bekannt, dass diese Organismen in völlig normaler Weise in einer Flüssigkeit gedeihen,

Digitized by Google

die ausser Candiszucker und einem weinsauren Salz keine organischen Stoffe enthält. Cohn lässt sogar den Candiszucker weg, weil er ihm oft störend erscheint, und züchtet Bakterien in einer Nährflüssigkeit, die auf 100 Grm. Wasser

1 Grm. weinsaures Ammoniak
0,5 „ phosphorsaures Kali
0,5 „ schwefelsaure Magnesia
0,05 „ dreibas. phosphorsauren Kalk

enthält. Ein Uebelstand dieser Nährflüssigkeit aber ist, dass sich, falls sie nicht schwach sauer reagirt, d. h. das weins. Ammoniak oder phosphors. Kali nicht vollständig neutral sind, ein voluminöser Niederschlag von unlöslicher phosphorsaurer Ammoniak-Magnesia abscheidet. Dieser stört in nicht unbedeutendem Grade, wenn es darauf ankommt zu beurtheilen, ob sich ein Bakterienniederschlag gebildet, oder nicht. — Dieses, und der Umstand, dass sich die sog. Pasteur'sche Nährflüssigkeit weit rascher mit Bakterien bevölkert, liessen mich zu all meinen Versuchen eine dieser nachgebildete Flüssigkeit wählen, die, in ihrer Zusammensetzung noch einfacher, alle Vortheile jener darbot. Sie enthielt auf 100 C.-C. Aq. dest.:

10 Grm. käuflichen Candiszucker
1 „ weinsaures Ammoniak
0,5 „ phosphorsaures Kali.

Nur wenige Versuche stellte ich mit 5proc. Candiszucker an, — bei diesen soll es besonders bemerkt werden. — Die schwefelsaure Magnesia und den phosphorsauren Kalk liess ich weg, weil sie mir vollständig überflüssig erschienen: käuflicher Candiszucker enthält ja stets Spuren von Kalk, Magnesia und Schwefelsäure. — Durch Zusatz der meisten der von mir untersuchten Antiseptica konnte die Nährflüssigkeit keine tiefgreifenden Veränderungen in ihrer Zusammensetzung erleiden, so dass ich mich berechtigt glaube, die Wirkung der betreffenden Stoffe in einer Affection der Bakterien selbst zu sehen.

Die Organismen, die ich in einer solchen Flüssigkeit beobachtete, waren fast ausschliesslich die beiden verbreitetsten Bakterientribus: Micrococcos und Microbacterium (Billroth), die in den meisten Versuchen einem einige Tage alten Tabacksinfuse entstammten, doch wurden bisweilen auch grössere Formen beobachtet. Uebergoss ich gewöhnlichen Rauchtaback mit destillirtem Wasser, so bevölkerte sich dieses in kürzester Zeit mit den beiden eben genannten Bakterienarten. Einige Tropfen eines solchen Tabackinfuses dienten mir zur jedesmaligen Infection. — Spontane Bewegung der Bakterien,

Digitized by Google

so lebhaft, wie sie Cohn (l. c. S. 189) beschreibt, habe ich in meiner Nährflüssigkeit nur selten beobachten können, doch habe ich nicht gar zu fleissig mikroskopirt. Mir genügte die mit blossem Auge sichtbare Trübung; — trat diese nicht ein, so konnte ich auch mit dem Mikroskop keine Bakterien entdecken. — Meine Mikrococcen zeigten nur Molecularbewegung, bei den Stäbchen konnte ich mit einiger Aufmerksamkeit neben der zitternden Molecularbewegung spontane Ortswechsel constatiren. Ich schreibe das auf Rechnung der schleimigen Consistenz der trüben Nährflüssigkeit, die bisweilen fadenziehend war.

Wie soeben bemerkt, diente mir zum Zeichen, dass Bakterienentwicklung eingetreten, die mit blossem Auge sichtbare Trübung der Nährflüssigkeit. In der That ist diese, wie auch Cohn bemerkt, und alle neueren Autoren, die sich mit Bakterien beschäftigt (Billroth, Huizinga und seine Gegner etc.), zugestehen, das sicherste Kriterium der An- oder Abwesenheit von Bakterien.

Beobachtet man eine frisch bereitete, mit 2—3 Tropfen eines etwa 3 Tage alten Tabacksinfuses inficirte Nährflüssigkeit, wie ich sie angewandt habe, dreistündlich, so weiss man gewöhnlich schon bei der ersten Beobachtung nicht recht, ob die Flüssigkeit klar, oder nicht. Ich habe diesen Zustand im Folgenden mit „verdächtig" bezeichnet. Nach 6 Stunden kann man schon nicht mehr im Zweifel darüber sein, dass der verdächtige Zustand von den Aussaatbakterien bedingt wurde, die in lebhafter Vermehrung begriffen. Jetzt erkennt man sicher Trübung, das Glas erscheint, bei durchfallendem Lichte betrachtet, gleichsam ganz leicht angehaucht. Ich nenne diesen Zustand „beginnende Trübung." Nun geht die Proliferation der Bakterien rasch vorwärts, die Flüssigkeit wird „leicht trübe", „trübe", „recht trübe", „stark trübe", endlich „durchscheinend", und in 2, höchstens 3mal 24 Stunden „undurchsichtig" und „milchig." — Der Unterschied „undurchsichtig" und „milchig" ist gering: die undurchsichtige Nährflüssigkeit ist noch deutlich gelb, während diese Farbe bei der milchigen Flüssigkeit einem Grauweiss mit einem leichten Stich ins Gelbliche Platz gemacht hat.

Galt es nun zu ermitteln, wie viel eines Stoffes Bakterienentwicklung verhindert, so that ich in die wohlgereinigten und bei + 110—130 ° C. getrockneten Züchtungsgefässe*) zunächst die Lösung

*) Als Züchtungsgefässe dienten mir sog. Opodeldocgläser von ca. 120 C.-C. Inhalt. Unmittelbar nach der Herausnahme aus dem Trockenofen wurden sie mit einem Pfropf von carbolisirter Watte verstopft, so dass während des Erkaltens

Digitized by Google

des zu untersuchenden Stoffes, darauf, mit desinficirter Pipette das nöthige Quantum der unmittelbar vor jedem Versuch von mir selbst bereiteten Nährflüssigkeit, gewöhnlich siedend heiss, und endlich, nach dem Erkalten der letzteren, die inficirenden Bakterien. Die also zubereiteten Gläser stellte ich nun in einen Brutofen, dessen Temperatur zwischen + 25 und + 40° C. schwankte, und beobachtete täglich, wie man aus dem Folgenden ersehen wird, die Trübung, resp. den Grad derselben.

Galt es zweitens Bakterien in üppigster Vegetation zu tödten, so stellte ich die Versuche in der Weise an, dass ich Nährflüssigkeit, die durch Bakterien milchig geworden war, mit verschiedenen Quantitäten der zu prüfenden Substanz versetzte. Ich rechnete dabei auf das Entstehen eines Bakterienniederschlages und Klärung der milchigen Flüssigkeit, wie sie im Laufe der Zeit spontan eintritt. Viel Zeit habe ich damit verloren! Ein Niederschlag entstand in der That im Laufe von 3—4 Wochen, aber gewöhnlich war dann auch schon im Controllgefäss Klärung eingetreten. Bei Transplantationen in frische Nährflüssigkeit, die unter allen Cautelen ausgeführt wurden, pflanzten sich die Bakterien des Niederschlages munter fort, konnten also unmöglich mit dem Prädicat „todt" belegt werden. — Die Bewegung als Kriterium des Lebens oder Todes anzunehmen, erschien auch misslich: Bakterien, die sich fortzupflanzen unfähig waren, zeigten oft nicht nur Molecularbewegung; es waren immer mit nicht gar zu grosser Mühe Stäbchen zu entdecken, die ihren Ort spontan wechselten. Umgekehrt zeigten frische, unvergiftete Bakterien, namentlich in recht schleimiger Nährflüssigkeit, oft gar keine Bewegungen. — Es blieb mir schliesslich nichts Anderes übrig, als die Fortpflanzungsfähigkeit der vergifteten Organismen zu prüfen. War diese noch vorhanden, so lebten die Bakterien, fehlte sie, so waren sie todt, oder wenigstens bis zu einem Grade angegriffen, der sie unschädlich machte, denn hörte die Fortpflanzung der Bakterien auf, so mussten auch alle von dieser abhängigen Processe ein Ende haben. — Diese Prüfung geschah in allen Versuchen auf folgende Weise:

Reagenzgläser, die etwa 50 C.-C. Flüssigkeit fassten, wurden, nachdem sie gereinigt und bei 80—100° C. getrocknet worden waren, mit je 15 C.-C. einer gewöhnlich nicht gekochten Nährflüssigkeit (dieselbe die ich stets anwandte) gefüllt, mit carbolisirter Watte verstopft. Damit die Watte beim nachfolgenden Kochen nicht heraus-

weder Bakterien- noch Schimmelkeime in dieselben gelangen konnten. Während des Einfüllens der Lösungen wurde der Wattenpfropf so wenig als nur irgend thunlich, gelüftet.

Digitized by Google

geschleudert werde, wurde über die Oeffnung der Reagenzgläser eine dünne Schnur kreuzweise gebunden; diese hielt den Pfropf stets zurück. Die so zubereiteten Gläser wurden nun in ein Parafinbad gebracht, in welches sie bis zur unteren Grenze des Wattenpfropfs tauchten und in demselben 10—15′ lang einer Temperatur über 100° C. ausgesetzt. Die Temperatur des Parafins, die am Ende der 15′ gewöhnlich eine Höhe von 120° C. und mehr erreicht hatte, sank beim Einbringen neuer Gläser sofort, doch nur selten unter 100° C. In solchen Fällen wurde die Zeit von dem Augenblick an gerechnet, wo das ins Parafin tauchende Thermometer wieder 100° zeigte. — Um mich zu überzeugen, wie hoch die Temperatur in den Reagenzgläsern selbst steige, führte ich einige Mal ein dünnes, sehr genau gearbeitetes Thermometer (Dr. Geissler in Bonn) in eines derselben, und zwar so weit, dass die Quecksilberkugel etwa 1 Cm. unter der Watte stand. Sofort nach Eintreten des Reagenzglases ins Parafinbad stieg das Quecksilber in etwa 2′ bis auf 102 oder 103°, dann fiel es, während der Dampf der siedenden Flüssigkeit durch die Watte zu strömen begann, auf 100,5—101° und blieb daselbst bis zum Ende des Siedens.

Die so gekochte Nährflüssigkeit wurde nun nach dem Erkalten so rasch und mit so geringer Lüftung des Wattepfropfs als nur immer möglich, mit einigen Tropfen der zu prüfenden Bakterien inficirt, und in den Brutofen gebracht. Das Resultat war stets ein befriedigendes.

Die Pipette, mit welcher ich inficirte, lag beständig in Alkohol von 95° und wurde nach der Infection eines Glases sofort wieder mit demselben ausgespült, geglüht, bis alle an ihr haftenden organischen Partikelchen verkohlt waren, und dann erst, nachdem sie erkaltet war, zur Infection des folgenden Glases benutzt. Natürlich wurde sie während des Erkaltens vor Berührung mit jedem Gegenstand sorgfältig gehütet.

Gewöhnlich bereitete ich mir 2—3 Dutzend solcher Reagenzgläser, und liess die, die nicht eben zum Versuche nöthig waren, uneröffnet, nicht nur bei Zimmertemperatur, sondern auch im Brutofen tage-, ja sogar wochenlang stehen. Nie fand in ihnen Bakterien- oder Schimmelbildung statt, auch wenn sie, wie es bisweilen absichtlich geschah, nicht sehr sorgfältig gereinigt waren; — ein Beweis, dass die Methode genügte, um alle am Glase oder in der Nährflüssigkeit befindlichen Bakterien- und Schimmelkeime zu tödten. — Unterliess ich das Kochen im Parafinbade, so trat regelmässig Bakterien- oder Schimmelbildung ein.

Digitized by Google

A.

Verhalten der Carbolsäure zu Bakterien.

Die Carbolsäure gilt schon seit ihrer Entdeckung als eines der sichersten und besten Desinfectionsmittel, und ist namentlich in Frankreich und England vielfach empfohlen und angewandt worden; — über ihr Verhalten zu Bakterien liegen nur wenig Versuche vor.

Aus der Literatur, so weit sie mir theils in Originalabhandlungen, theils in Auszügen zugänglich war, theile ich auch das mit, was über den Einfluss der Carbolsäure auf Processe beobachtet ist, die nach den Anschauungen unserer Zeit im engsten Zusammenhange mit Bakterien stehen, nämlich auf Fäulniss und Gährung.

Runge*), der zuerst die Carbolsäure aus Steinkohlentheer darstellte, gibt an, dass Rindfleisch, mit einer Carbolsäurelösung von 3,25 pCt. übergossen, nicht faulte; faulendes Fleisch verlor rasch seinen Geruch; Milch wurde vor Zersetzung bewahrt; concentrirter Harn mit dem gleichen Volum Carbolwasser gemischt (1,625 pCt.) erhielt sich bei 20° C 6 Tage lang völlig klar, und ging nicht in alkalische Gährung über, wie eine Controllportion ohne Carbolsäure. — Er schreibt die fäulnisswidrige Eigenschaft der Carbolsäure ihrer Fähigkeit zu, mit Eiweissstoffen unlösliche Verbindungen einzugehen.

Calvert**) fand, dass 0,1 pCt. Carbolsäure die Zersetzung frischen Harns während 3—4 Wochen verhinderte.

Lemaire***) beobachtete, dass eine Carbolsäurelösung von 1 pCt. die Keimungsfähigkeit von Linsen, Bohnen, Hafer und Gerste für immer vernichtet. Da nach seiner Beobachtung die Keimung stets mit Bildung von Mikrozoen einhergeht, diese aber fehlen, wo Keimung durch Carbolsäure verhindert worden, und Keimung nicht eintrat, wo die Carbolsäure die Mikrozoen getödtet hatte, so nahm er an, diese Mikrozoen seien das Keimungsferment. 0,2 pCt. Carbolsäure verzögerte die Keimung um 24 Stunden, 0,1 pCt. gar nicht.

Weiter fand Lemaire, dass Bakterien und Vibrionen aus faulenden Substanzen nach Uebergiessen derselben mit Carbollösung von 0,1 pCt. schwanden, und der Fäulnissprocess sofort sistirte.

Urin, Traubensaft, Hühnereiweiss, Fleisch etc. zersetzten sich, in einer 0,1procentigen Carbolsäurelösung aufbewahrt, nicht, wenn die Verflüchtigung der Carbolsäure verhindert wurde. Selbst eine

*) Annalen der Physik und Chemie. 1834.

**) Dingler's polytechn. Journ. CLVI. 1860.

***) De l'acide phenique, de son action sur les végétaux, les animaux etc. Paris 1865.

Digitized by Google

mit Carbolsäuredämpfen geschwängerte Luft verhinderte die Zersetzung. — Alkoholische Gährung wurde, wenn die Bierhefe mit Carbollösung von 5 pCt. übergossen wurde, gehindert.

Lemaire erklärt diese Wirkung aus der Eigenschaft der Carbolsäure, die die Fäulniss und Gährung bedingenden Bakterien und Vibrionen zu tödten.

W. Bucholtz*) brachte zu einer alkoholisch gährenden Zuckerlösung Carbolsäure, und fand, dass 0,153 pCt. die Gährung kaum verlangsamten, dass aber 0,476 pCt. die Gährung nach kurzer Zeit gänzlich sistirten.

Setzte er die Carbolsäure der frisch bereiteten Zuckerlösung zu, so begann bei 0,476 pCt. die Gährung äusserst langsam, und sistirte, nachdem 0,5 C.-C. Kohlensäure gebildet waren. Bei 0,153 pCt. waren in 24 Stunden 30—40 C.-C. Kohlensäure producirt worden.

Versetzte er Hefe mit etwa 4 pCt. Carbolsäure und fügte diese dann nach einer Stunde zur Zuckerlösung, so begann die Gährung langsam und sistirte nach Production von 3—4 C.-C. Kohlensäure. — Nach 24stündiger Einwirkung der Carbolsäure auf Hefe trat bei 4 pCt. keine Gährung auf, bei 2 pCt. bildeten sich nur einige Gasblasen, bei 0,5 pCt. wurden in 24 Stunden 30—40 C.-C. Kohlensäure producirt.

Bei seinen Versuchen mit Milch kommt Bucholtz zu dem Resultat: 1) dass 0,166 pCt. Carbolsäure die Gährung nur merklich verlangsamen, Oidium lactis auftritt; 2) dass 0,34 pCt. Carbolsäure die Gährung nur um 2 Tage aufhalten, dass dabei aber keine Pilze auftreten; 3) dass bei einem Zusatz von 0,377 pCt. weder Gährung noch Pilze auftreten. — Der Bakterien erwähnt Bucholtz in seiner Arbeit nicht, und ich habe sie nur deshalb hier aufgeführt, weil meine Versuche zeigen, dass sich die Carbolsäure ganz ebenso zu den Bakterien, wie, nach seinen Versuchen, zur Bierhefe verhält.

Hoppe-Seyler**) beobachtete, dass in einem Gemisch von 1 Vol. geschlämmten Hefebreis und 1 Vol. Hydroceleflüssigkeit bei Gegenwart von 0,5 pCt. Carbolsäure weder Pilze noch Infusorien auftraten.

In frischem Harn, der mit etwas faulendem versetzt worden war, fanden sich bei 0,5 pCt. Carbolsäure einige Fäden in zweifelhafter Bewegung, bei 1 pCt. jedoch keine sich bewegenden Organismen.

*) Ueber die Einwirkung der Phenylsäure (Carbolsäure) auf einige Gährungsprocesse. Inaug.-Diss. Dorpat 1866.

**) Ueber Fäulnissprocesse und Desinfection. Med.-chem. Untersuchungen. Heft 4. S. 561 u. ff.

Digitized by Google

Dougall*) findet, dass die Infusorien in einem Heuinfus von einer Lösung von 1:750 Carbolsäure (0,13 pCt.) getödtet werden. — In einer zweiten Arbeit**) prüft er eine ganze Reihe von Antisepticis auf ihr Verhalten zu Organismen, die sich in einem Heuinfus, in Harn und in Eiweisslösung entwickelt. Unter den organischen Säuren, seine 2. Gruppe, nimmt die Carbolsäure die 5. Stelle ein.

In einer ähnlichen Prüfung stellt Calvert***) fest, dass sich bei Gegenwart von 0,1 pCt. Carbolsäure in einer verdünnten Eiweisslösung weder Pilze noch Vibrionen entwickeln.

Sanderson†) fand, indem er geglühte Reagenzgläser mit frisch gekochter Pasteur'scher Flüssigkeit füllte und sie darauf mit carbolsäurehaltigem Wasser inficirte, dass 0,1 pCt. Carbolsäure Bakterien nicht tödtet, wohl aber 0,5 pCt.

Paschutin††) versetzt eine Lösung von 5 pCt. milchsaurem Kalk, der 2—3 pCt. fein verriebener Käse beigemengt war, mit Carbolsäure. 0,055 Vol.-pCt. verlangsamen die buttersaure Gährung kaum; verhindert wird sie durch 0,33—0,49 pCt.

Nedsvetzky†††) mengt 3v Choleraflüssigkeit mit gtt.v in der Luft zerflossener Carbolsäure (etwa 1,7 pCt.) und findet die in der Flüssigkeit enthaltenen Bakterien am Leben und in Bewegung. Bei einem Zusatz von noch gtt.v (etwa 3,4 pCt.) verändert sich nichts.

All diese mit mehr oder minder grosser Exactheit ausgeführten Arbeiten führen zu keinem übereinstimmenden Resultate, was uns nicht Wunder nehmen darf, wenn wir bedenken, mit wie verschiedenen Nährstoffen die eben citirten Autoren gearbeitet haben. Auch die Organismen, die sie beobachtet haben, werden wohl nicht immer die gleichen gewesen sein. Meine Resultate stimmen mit denen Hoppe-Seyler's, Sanderson's und Paschutin's nahezu überein.

---

*) On the relative powers of various substances in the destruction of microscop. organismes. The Lancet. 1870. 6. Aug. No. 6. p. 176 u. ff.

**) On the relative powers of various substances in preventing the appearance of animalcules in organic fluids. Med. Times and Gazette. April 27. 1872. p. 495.

***) Med. Times and Gazette. Oct. 19. 1872. p. 443.

†) The origin and distribution of Microzymes (Bacteria) in water etc. — Quarterly Journ. of the microscop. Sciences. Oct. 1871.

††) Einige Versuche über die buttersaure Gährung. Pflüger's Arch. Bd. 8. 1874. S. 352 u. ff.

†††) Zur Mikrographie der Cholera. Dorpat 1874. Das russische Original findet sich in der Moskauer med. Zeitung für 1872.

Digitized by Google

Erste Versuchsgruppe.

Wie viel Carbolsäure verhindert Bakterienentwicklung?

Versuche I.

Am 3. Juni 1874 werden 18 Opodeldocgläser (1—9 und 1′—9′) mit Nährflüssigkeit (5 pCt. Candiszucker) gefüllt, mit Carbolsäure versehen und nach Infection mit je 3 Tropfen Tabackinfus in den Brutofen gebracht. Die Infection geschah um — 11 h. 0′.*)

No. 1 u. 1′ enthalten 0 pCt. kryst. Carbolsäure.
— 2 u. 2′ „ 0,025 „ „ „
— 3 u. 3′ „ 0,05 „ „ „
— 4 u. 4′ „ 0,075 „ „ „
— 5 u. 5′ „ 0,1 „ „ „
— 6 u. 6′ „ 0,5 „ „ „
— 7 u. 7′ „ 1 pCt. Carbols. die durch einige Tropfen Wasser flüssig gemacht war.
— 8 u. 8′ „ 2 „ do.
— 9 u. 9′ „ 3 „ do.

No. 2—6 und 2′—6′ waren mit wässriger Carbolsäurelösung versetzt worden.

Am 4. Juni — 7 h. 30′ zeigen 1 und 2, 1′ und 2′ eine schwache, aber deutliche Trübung. Um + 1 h 0′ war in 3 und 3′ Trübung eingetreten, und um + 7 h erschien auch No. 4 verdächtig. 5—9 und 4′—9′ waren vollständig klar geblieben.

Am 5. Juni — 7 h. 40′ sind 1 und 2, 1′ und 2′ undurchsichtig; in ihnen macht sich Gasentwicklung bemerkbar, und ein Geruch, der mit dem, den sauer gewordener Kleister entwickelt, am meisten Aehnlichkeit hat. No. 3 u. 4, so wie 3′ zeigen eine deutliche Trübung, die in No. 3 ein wenig stärker ist, als in No. 4. In No. 4′ beginnt Trübung. 5—9 und 5′—9′ sind klar. — Um + 8 h. erscheinen 5 u 5′ verdächtig, während die Trübung in den anderen Gläsern zugenommen hat.

Am 6. Juni — 8 h. sind 5 u. 5′ deutlich trübe, in 4 u. 4′ ist Gasentwicklung eingetreten. 6—9 und 6′—9′ sind klar. — Um + 8 h. ist No. 4 vollständig undurchsichtig geworden.

Am 8. Juni — 8 h. Die Trübung in No. 5 u. 5′ hat ein wenig zugenommen, sonst stat. id.

Am 9. Juni — 10 h. zeigen 5 u. 5′ schwache Gasentwicklung.

Am 10. Juni — 8 h. No. 1—5 und 1′—5′ sind milchig, 6—9 und 6′—9′ vollständig klar. Versuch beendet.

Sehr deutlich tritt in dieser Versuchsreihe der hindernde Einfluss auf, den die Carbolsäure auf Bakterienentwicklung ausübt. Am schnellsten, nach weniger als 20 Stunden Brütung, trübt sich die Flüssigkeit in No 1 u. 2, nach 26 Stunden macht sich die Trübung in No. 3 u. 3′ bemerkbar, nach 44 Stunden ist No. 4 trübe, endlich, nach 68 Stunden, trüben sich 5 u. 5′. — Die Nährflüssigkeit in

*) — bedeutet: Vormittags, + Nachmittags.

Digitized by Google

6—9 und 6′—9′ bleibt klar, bis zum Ende des Versuches. — Ein Zusatz von 0,5 pCt. kryst. Carbolsäure hatte also genügt, um Bakterienentwicklung zu verhindern.

Man könnte mir einen Vorwurf daraus machen, dass ich den Versuch nicht auf mehr als 8 Tage ausgedehnt habe. Dem habe ich zu erwidern, dass ich mehr als einmal mit Carbolsäure und andern antiseptischen Stoffen versetzte Nährflüssigkeiten, in denen während der ersten 4—5 Tage keine Bakterienentwicklung stattgefunden hatte, wochenlang habe stehen lassen, ohne dass ich eine Trübung oder andere Veränderungen constatiren konnte.

Wie diese erste Versuchsreihe sind alle anderen zu dieser Versuchsgruppe gehörigen angestellt worden; in gleicher Weise wurde beobachtet und die Beobachtung notirt. — Um den Leser nicht zu ermüden, gebe ich die folgenden Versuche in Tabellen, die keiner weiteren Erklärung bedürfen.

Versuche II.

Dauer vom 7. bis zum 12. Juni 1874.

Carbolsäure wurde theils in wässriger Lösung (2,5 pCt.) theils durch Zusatz einiger Tropfen Wasser flüssig gemacht — „gewässerte Carbolsäure“ — zugesetzt.

Infection um + 4 h. 30′ mit je 4 Tropfen bakterienhaltiger Nährflüssigkeit.

No.	Gehalt an Carbolsäure in pCt.	Wann Trübung zuerst beobachtet wurde.	Grad derselben.	Grad derselben am letzten Versuchstage.	Wann dieser*) erreicht wurde.
1 u. 1′	0	nach 15 Stdn.	durchscheinend.	milchig.	nach 41 Std.
2 u. 2′	0,075 krystal. Carbols.	do.	deutl. trübe.	fast undurchsichtig.	do.
3 u. 3′	0,1 do.	do.	beginnende Trübung.	durchschein.	do.
4 u. 4′	0,5 do.	bleiben klar.			
5 u. 5′	1 gewässerte Carbols.				

Das Resultat dieser Versuchsreihe stimmt mit dem der vorigen gut überein. Auch hier hatten 0,5 pCt. Carbolsäure Bakterienentwicklung verhindert. Der hemmende Einfluss geringerer Mengen war deutlich bemerkbar.

*) Versteht sich der Grad der Trübung, der am letzten Versuchstage beobachtet wurde.

Digitized by Google

Versuche III.

Dauer vom 12. bis zum 17. Juni 1874.

Carbolsäure wurde in wässriger Lösung (2,5 pCt.) zugesetzt. Infection um + 1 h. mit je 4 Tropfen Tabacksinfus.

No.	Gehalt an Carbolsäure in pCt.	Wann Trübung zuerst beobachtet wurde.	Grad derselben.	Grad derselben am letzten Versuchstage.	Wann dieser erreicht wurde.
1	0	nach 19 Stdn.	deutl. trübe.	milchig.	nach 5 Tagen.
2	0,1	nach 43 Stdn.	stark trübe.	milchig.	do.
3	0,2	bleiben unverändert.			
4	0,3				
5	0,4				
6	0,5				

Schon 0,2 pCt. kryst. Carbolsäure genügten in dieser Versuchsreihe, um Bakterienentwicklung hintanzuhalten. — Neues boten die Versuche sonst nichts.

Fassen wir das Resultat dieser 3 Versuchsreihen zusammen, so müssen wir die Frage: Wie viel Carbolsäure verhindert Bakterienentwicklung? dahin beantworten: 0,1 pCt. thut es in der von mir gewählten Nährflüssigkeit nicht, 0,5 pCt. sicher. — Dass schon 0,2 pCt. dazu genügen, dafür spricht die dritte Versuchsreihe, doch das Resultat eines Versuches auf alle zu übertragen, das erscheint mir zu gewagt.

Zweite Versuchsgruppe.

Wie viel Carbolsäure vernichtet die Fortpflanzungsfähigkeit der Bakterien?

Auch diese Frage scheint in den mitgetheilten Versuchen ihre Erledigung gefunden zu haben: 0,5 pCt. Carbolsäure hatten die Fortpflanzungsfähigkeit der inficirenden Bakterien vernichtet. Sieht man aber genauer zu, so ergibt sich, dass nicht 0,5 pCt., sondern weit mehr als 1000 pCt. auf diese eingewirkt hatten. Nehmen wir an, dass die 4 inficirenden Tropfen 0,25 C.-C. sind, — und das ist eher zu viel als zu wenig, — so ergibt sich, dass, da ich stets mit 50 C.-C. Nährflüssigkeit operirte, auf diese 0,25 C.-C. 0,25 Grm. Carbolsäure kommen, d. h. 100 pCt. Die 0,25 C.-C. bestanden aber nicht nur aus Bakterien, sondern auch aus Mutterflüssigkeit: vielleicht $^1/_{100}$ derselben waren Bakterien. — Andererseits genügten nach

Digitized by Google

den mitgetheilten Versuchen und auf gleiche Weise berechnet 20 pCt. dem oben angeführten Zwecke nicht.

Diese Ueberlegung bewog mich, diese zweite Versuchsgruppe anzustellen.

Versuche IV.

Am 11. April 1874 werden 10 Opodeldocgläser mit je 50 C.-C. Nährflüssigkeit gefüllt, mit je 2 Tropfen Tabacksinfus inficirt und in den Brutofen gestellt.

Am 15. April, als die Nährflüssigkeit milchig geworden war, wurde, nachdem das abgedunstete Wasser durch neues ersetzt worden, wässrige Carbolsäurelösung von 2,5 pCt. hinzugesetzt. Es enthalten:

N. 1:50	C.-C.	Nährfl.	+ 0	C.-C.	Carbollös.	= 0	Grm.	Carbolsäure	= 0	pCt.
N. 2:50	„	„	+ 1	„	„	= 0,025	„	„	= 0,049	„
N. 3:50	„	„	+ 2	„	„	= 0,05	„	„	= 0,098	„
N. 4:50	„	„	+ 2,5	„	„	= 0,0625	„	„	= 0,119	„
N. 5:50	„	„	+ 5	„	„	= 0,125	„	„	= 0,228	„
N. 6:50	„	„	+ 10	„	„	= 0,25	„	„	= 0,417	„
N. 7:50	„	„	+ 15	„	„	= 0,375	„	„	= 0,577	„
N. 8:50	„	„	+ 20	„	„	= 0,5	„	„	= 0,714	„
N. 9:50	„	„	+ 35	„	„	= 0,875	„	„	= 1,029	„
N.10:50	„	„	+ 50	„	„	= 1,25	„	„	= 1,25	„

Nach dem Zusatz der Carbolsäurelösung wird, um eine möglichst gleichmässige Vertheilung zu bewirken, der Inhalt jedes Glases, auch der von N. 1, mit einem desinficirten Glasstabe gründlich durchgerührt; dann werden die Gefässe wieder zurück in den Brutofen gestellt.

Nach 3 Tagen, also am 18. April, ist der Inhalt der Gläser 2—10 klarer, als der von 1, jedoch immer noch so trübe, dass es schwer fällt, durch die Flüssigkeit zu sehen. Am klarsten ist No. 7, dann folgt No. 10 und endlich No. 5. Ein Tropfen aus der obersten Flüssigkeitsschicht in No. 1 unter das Mikroskop gebracht, enthält ruhende Fadenbakterien, ferner Kugel- und Stäbchenbakterien in nicht sehr lebhafter, doch deutlicher Bewegung. Kugel- und Stäbchenbakterien sind auch in der mittleren und untersten Flüssigkeitsschicht in No. 1 zu sehen. No. 2 zeigt dasselbe Bild, in No. 10 fehlt jede Bewegung. — Um die Fortpflanzungsfähigkeit der Bakterien in No. 10 zu prüfen, wird um + 1 h. 30′ eine Transplantation in Reagenzgläser, die, wie in der Einleitung beschrieben, zubereitet worden waren, und mit den dort angegebenen Vorsichtsmaassregeln, veranstaltet. Reagenzglas α wird mit einem Tropfen aus der obersten Flüssigkeitsschicht in No. 10, Reagenzgl. β mit einem Tropfen des Bodensatzes in No. 10 inficirt. Schon am 19. April, — 9 h. 30′ zeigen α und β leichte Trübung, am 22. April ist die Flüssigkeit in ihnen milchig.

Die Klärung in den Opodeldocgläsern hat unterdessen langsam zugenommen. Am 29. April, also 14 Tage nach dem Carbolsäurezusatz, ist die Flüssigkeit in 4, 6 und 10 fast vollständig klar. Um + 6 h. wird eine zweite Transplantation vorgenommen.

Digitized by Google

Reagenzglas α wird inficirt mit gtt. 1 aus der stark trüben No. 1.
„ β „ „ „ „ 1 „ der klaren Schicht in No. 4.
„ γ „ „ „ „ 1 „ dem Bodensatz in No. 4.
„ δ „ „ „ „ 1 „ der klaren Schicht in No. 10.
„ ε „ „ „ „ 1 „ dem Bodensatz in No. 10.

Alle 5 Reagenzgläser werden in den Brutofen gestellt.

Am 1. Mai — 10 h. sind β und γ noch klar, α, δ und ε hingegen trübe, am stärksten δ, dann ε und endlich α.

Am 5. Mai sind alle Reagenzgläser trübe.

Die Flüssigkeit in No. 1 beginnt sich am 1. Mai zu klären.

Am 18. Mai, also nach mehr denn einem Monat nach dem Carbolsäurezusatz, ist die Flüssigkeit in allen Opodeldocgläsern fast vollständig klar, die Bakterien haben sich als feines Pulver auf dem Boden gesammelt. Eine an diesem Tage mit dem Bodensatz aller Gläser vorgenommene Transplantation ergab, dass die Bakterien in keinem der Gläser ihre Fortpflanzungsfähigkeit eingebüsst hatten.

Die vorstehende Versuchsreihe beweist nur, dass 2,25 pCt. Carbolsäure nicht hinreichen, um die Fortpflanzungsfähigkeit von Bakterien in der angewandten Nährflüssigkeit zu vernichten, zeigt ferner, wie unzulässig es ist, Bewegungslosigkeit (vgl. Beobachtung vom 10. April No. 10) und Zubodensinken der Bakterien als Zeichen ihres Todes anzunehmen. Klärung trat allerdings in den mit Carbolsäure versetzten Gläsern rascher ein, als in dem Controllgefäss. Möglich, dass das von der Carbolsäure bewirkt wurde, allein in einer zweiten Versuchsreihe, ganz in derselben Weise angestellt, die ich ihres gleichen Resultats wegen nicht in extenso mittheilen will, trat die Klärung in dem Controllgefäss früher ein, als in den andern.

Versuche V.

Am 22. Mai 1874 werden 7 Opodeldocgläser mit je 50 C.-C. Nährflüssigkeit (Candis 5 pCt.) gefüllt, mit je 3 Tropfen bakterienhaltiger Nährflüssigkeit inficirt und in den Brutofen gestellt.

Am 29. Mai wird, nach Ersatz des verdunsteten Wassers, zu der milchigen Nährflüssigkeit gewässerte Carbolsäure (vgl. Vers. II. S. 11) gethan.

No. 1	enthält	50	C.-C.	Nährfl.	+	0	C.-C.	gew.	Carbols.	=	0	pCt.
„ 2	„	50	„	„	+	0,5	„	„	„	=	1	„
„ 3	„	50	„	„	+	1	„	„	„	=	2	„
„ 4	„	50	„	„	+	2	„	„	„	=	4	„
„ 5	„	50	„	„	+	3	„	„	„	=	6	„
„ 6	„	50	„	„	+	4	„	„	„	=	8	„
„ 7	„	50	„	„	+	5	„	„	„	=	10	„

Nach gründlichem Umrühren mit einem Glasstabe werden die 7 Gläser wieder zurück in den Brutofen gestellt.

Am 30. Mai ist am Boden von No. 6 und 7 eine dünne Schicht ungelöster Carbolsäure zu bemerken, sonst zeigen die Flüssigkeiten keine Veränderung.

Digitized by Google

Am 3. Juni ist der Inhalt von 6 und 7 fast vollständig klar, trübt sich aber, auf kurze Zeit aus dem Brutofen entfernt, rasch wieder in Folge von Carbolsäureausscheidung. — Die Carbolsäure am Boden der Gläser hat eine braunrothe Färbung angenommen.

Am 4. Juni, um + 7 h. wird transplantirt. Reagenzgläser α, β . . . η inficirt mit je 2 Tropfen aus 7, 6 . . . 1*)

α	inficirt	aus	No.	7	mit	10proc.	Carbol.	Bleiben trotz wiederholter Infection (am 10. Juni) vollständig klar.
β	„	„	„	6	„	8proc.	„	
γ	„	„	„	5	„	6proc.	„	
δ	„	„	„	4	„	4proc.	„	
ε	„	„	„	3	„	2proc.	„	Nach 45 St. beginnende Trübung. Am 10. Juni stark trübe.
ζ	„	„	„	2	„	1proc.	„	Nach 36 Stunden beginnende Trübung. Am 10. Juni stark trübe.
η	„	„	„	1	„	0proc.	„	Nach 24 Stdn. verdächtig, am 10. Juni milchig.

Bis zum 13. Juni hat sich in den Gläsern No. 1—7 nichts geändert. Versuche beendet.

In dieser Versuchsreihe hatte, wie die am 4. Juni veranstaltete Transplantation es beweist, 4proc. gewässerte Carbolsäure die Fortpflanzungsfähigkeit der Bakterien vollständig vernichtet. 3 und 2 pCt. hatten die Bakterien so weit geschwächt, dass ihre Vermehrung in frischer Nährflüssigkeit nur verhältnissmässig langsam vor sich ging. — Anlangend die Klärung der Nährflüssigkeit, — und auf eine solche hatte ich auch noch in dieser Versuchsreihe gewartet, — so hatten 8 pCt. gewässerte Carbolsäure eine solche bewirkt.

Versuche VI.

Am 12. Juni 1874 werden 5 Opodeldocgläser mit je 50 C.-C. Nährflüssigkeit gefüllt, um + 1 h. 30′ mit je 4 Tropfen Tabacksinfus inficirt und in den Brutofen gestellt.

Am 14. Juni — 8 h. ist die Flüssigkeit in allen Gefässen undurchsichtig. Es wird nach Ersatz des verdunsteten Wassers gewässerte Carbolsäure hinzugesetzt und die Flüssigkeit gründlich umgerührt.

No.	1	enthält	50	C.-C.	Nährfl.	+	0	C.-C.	gew.	Carbols.	=	0	pCt.
„	2	„	50	„	„	+	1	„	„	„	=	2	„
„	3	„	50	„	„	+	1,5	„	„	„	=	3	„
„	4	„	50	„	„	+	2	„	„	„	=	4	„
„	5	„	50	„	„	+	2,5	„	„	„	=	5	„

Am 15. Juni — 11 h. 30′ wird transplantirt. Bis zum 21. Juni ist nur das aus No. 1 (0 pCt. Carbols.) inficirte Reagenzglas milchig geworden, die Flüssigkeit in den anderen ist klar geblieben.

Eine zweite am 19. Juni veranstaltete Transplantation hatte genau

*) Bei den Transplantationen beobachtete ich stets die Vorsicht, mit der letzten No., hier also mit No. 7 zu beginnen. Auf diese Weise konnte ich nicht lebende Keime in ein Gefäss bringen, das todte Bakterien enthielt, sondern höchstens umgekehrt. Durch das Glühen der Pipette aber wurde jede Verschleppung von Keimen unmöglich gemacht.

Digitized by Google

denselben Erfolg; die aus No. 2—5 inficirten Reagenzgläser blieben trotz wiederholter Infection bis zum 25. Juni vollständig klar.

Versuchsreihe beendet.

Hier hatte schon ein Zusatz von 2 pCt. gewässerter Carbolsäure im Laufe von 27 Stunden die Fortpflanzungsfähigkeit der mit ihnen behandelten Bakterien dauernd vernichtet.

Die nächsten Versuche sollten die Aufgabe haben, zu ermitteln, wie viel Zeit erforderlich ist, um Bakterien durch Carbolsäure fortpflanzungsunfähig zu machen.

Versuche VII.

Am 26. Juni 1874 werden 5 Opodeldocgläser mit je 50 C.-C. Nährflüssigkeit gefüllt, mit je 4 Tropfen bakterienhaltiger Nährflüssigkeit inficirt und in den Brutofen gestellt.

Am 28. Juni ist die Nährflüssigkeit in allen Züchtungsgefässen milchig. Um — 10 h. 25′ wird nach Ersatz des verdunsteten Wassers gewässerte Carbolsäure hinzugesetzt.

No. 1	enthält	50	C.-C.	Nährfl.	+	0	C.-C.	gew.	Carbols.	= 0 pCt.
„ 2	„	50	„	„	+	0,5	„	„	„	= 1 „
„ 3	„	50	„	„	+	1	„	„	„	= 2 „
„ 4	„	50	„	„	+	1,5	„	„	„	= 3 „
„ 5	„	50	„	„	+	2	„	„	„	= 4 „

Nach Umrühren mit einem Glasstabe (stets auch d. Fl. in No. 1) wird sofort transplantirt. Reagenzgl. α—ε inficirt mit je 4 Tropfen aus No. 5—1. Die Transplantation ist um + 11 h. 25′ beendet.

Schon nach 22 Stunden ist ε undurchsichtig, die anderen Reagenzgläser bleiben bis zum 8. Juli klar.

Am 29. Juni, 8. Juli und 5. August werden eine zweite, dritte und vierte Transplantation veranstaltet, — alle hatten denselben Erfolg. — Versuche beendet.

Ein Zusatz von 1 pCt. gewässerter Carbolsäure hatte das Fortpflanzungsvermögen der Bakterien nach einer Einwirkung von 50′ vernichtet, ein Wiedererwachen desselben fand nicht statt.

Leider habe ich in dieser Versuchsgruppe keine vollständig übereinstimmenden Resultate erzielen können. Versuche V, VI und VII beweisen einerseits, dass 4 pCt. gewässerte Carbolsäure Bakterien in der angewandten Nährflüssigkeit fortpflanzungsunfähig machen, und zwar in kürzester Zeit (vgl. Versuch VII), anderseits stehen sie in Widerspruch unter einander sowohl als auch mit Vers. IV. In Vers. IV haben 1,25 pCt. kryst. Carbolsäure keinen Einfluss auf die mit ihnen behandelten Bakterien, in Vers. VII vernichtet schon 1 pCt. gewässerte Carbolsäure ihr Fortpflanzungsvermögen. In Vers. VI thuen dieses 2 pCt., in Vers. V haben eben so viel nur eine schwächende Wirkung. — Woran das gelegen hat, vermag ich nicht zu entscheiden.

Digitized by Google

Die der Versuchsgruppe vorangestellte Frage beantworte ich dahin, — und das gestatten mir die 3 letzten Versuchsreihen, —:

4 pCt. gewässerter Carbolsäure vernichten das Fortpflanzungsvermögen von Bakterien in der von mir benutzten Nährflüssigkeit sicher. Ein vollständiger Niederschlag entsteht dabei nicht.

B.

Verhalten des Buchenholztheerkreosots zu Bakterien.

Von Interesse erschien es mir, auch das Verhalten des Kreosots, dieses früher vielfach mit der Carbolsäure verwechselten Körpers, gegen Bakterien einer gesonderten Prüfung zu unterziehen, insbesondere da mir ausser einer Angabe Reichenbach's in Betreff ihrer antiseptischen Eigenschaften keine anderen vorlagen.

Reichenbach*), der Entdecker des Buchenholztheerkreosots, fand, dass frisches Fleisch, in Kreosotwasser getaucht, nicht faule; dass in Fänlniss übergegangenes Fleisch bei Behandlung mit Kreosotwasser zu faulen aufhörte, und lange Zeit unverändert blieb. Er nahm an, dass das auf der Fähigkeit des Kreosots, Eiweiss zu coaguliren, beruhe.

Erste Versuchsgruppe.

Wie viel Buchenholztheerkreosot verhindert Bakterienentwicklung?

Versuche I.

Dauer vom 12. bis zum 20. August 1874.

Um wegen der schweren Löslichkeit des Kreosots in Wasser einer gar zu starken Verdünnung der Nährflüssigkeit zu entgehen, vertheilte ich durch anhaltendes Schütteln 1 C.-C. Kreosot möglichst fein in 3 C.-C. Aq. dest., und benutzte diese Emulsion, von der jeder C.-C. 0,25 Kreosot enthalten sollte, zum Versuche. Das Kreosot war ein selten reines Präparat, bezogen von Schäfer in Darmstadt.

Infection um + 1 h. mit je 4 Tropfen bakterienhaltiger Nährflüssigkeit.

I.

No.	Gehalt an Kreosot in pCt.	Wann Trübung zuerst beobachtet wurde.	Grad derselben.	Grad derselben am letzten Versuchstage.	Wann dieser erreicht wurde.
1	0	nach 20 Std.	durchscheinend.	milchig.	?
2	0,025	„	leicht trübe.	leicht trübe.	nach 20 Std.
3	0,050	bleiben völlig klar.			
4	0,100				
5	0,500				

*) Schweiger's Jahrb. f. Physik u. Chemie. 1833. Bd. 1.

Digitized by Google

II.

No.	Gehalt an Kreosot in pCt.	Wann Trübung zuerst beobachtet wurde.	Grad derselben.	Grad derselben am letzten Versuchstage.	Wann dieser erreicht wurde.
1′	0	nach 20 St.	durchscheinend.	milchig.	?
2′	0,025	bleiben völlig klar.			
3′	0,050				
4′	0,100				
5′	0,500				

III.

No.	Gehalt an Kreosot in pCt.	Wann Trübung zuerst beobachtet wurde.	Grad derselben.	Grad derselben am letzten Versuchstage.	Wann dieser erreicht wurde.
1″	0	nach 20 Std.	durchscheinend.	milchig.	?
2″	0,025	„	leicht trübe.	leicht trübe.	nach 20 Std.
3″	0,050	„	„	verdächtig.	nach 2mal 24St.
4″	0,100	bleiben völlig klar.			
5″	0,500				

Deutlich tritt bei diesen Versuchen der schädliche Einfluss hervor, den Kreosot auf Bakterienentwicklung ausübt. Schon die minimale Menge von 0,025 pCt. lässt eine nur schwache Trübung zu Stande kommen, 0,1 pCt. hindert Bakterienentwicklung vollständig. Dass die Gläser 2′—5′, ferner 3 und 3′ klar blieben, schreibe ich dem Umstand zu, dass ich eine Kreosotemulsion und keine Lösung benutzt hatte. Bei der grössten Geschwindigkeit im Einfüllen der Emulsion liess sich nicht vermeiden, dass schon in der Pipette eine Scheidung des Wassers und des Oels begann, — dadurch wurde die Menge des Kreosots in denselben Nummern der 3 Reihen eine schwankende.

In den folgenden Versuchen nahm ich grössere Quantitäten Nährflüssigkeit (100 C.-C.) in Arbeit und versetzte diese, wo es möglich war, mit Kreosot in Substanz, wo die Mengen des zuzuführenden Giftes aber zu gering waren, um gemessen werden zu können, mit einer 10procentigen alkoholischen Kreosotlösung. Der Alkohol trübte dabei das Resultat der Versuche gar nicht, denn 1) verdunstete er bei der Temperatur des Brutofens rasch, und 2) hatten so geringe Mengen, wie ich sie zusetzte, durchaus keinen Einfluss auf Bakterienentwicklung (vgl. Versuche mit Alkohol).

Digitized by Google

Versuche II.

vom 15. bis zum 24. August 1874.

Infection um + 12 h. 30′ mit je 8 Tropfen aus No. 1 der vorigen Versuchsreihe.

No.	Gehalt an Kreosot in pCt.	Wann Trübung zuerst beobachtet wurde.	Grad derselben.	Grad derselben am letzten Versuchstage	Wann dieser erreicht wurde.
1—1′	0	nach 21 St.	schwach trübe.	undurchsichtig	nach 36 Std.
2—2′	0,01	„	„	stark trübe.	„
3—3′	0,02	„	„	„	nach 8 Tagen.
4—4′	0,05	„	4 verdächtig, 4′ leicht trübe.	4 klar, 4′ kaum merkl. trübe.	„
5—5′	0,10	bleibt trotz wiederholter Infection völlig klar.			

Während in den Gefässen mit 0 pCt. und 0,01 pCt. Kreosot die Trübung nach 36 Stunden einen ziemlich bedeutenden Grad erreicht hat, ist No. 3 (0,02 pCt.) noch verhältnissmässig klar, und erst nach mehreren Tagen sind No. 1 und 2 eingeholt. Von den No. 4 und 4′ (0,05 pCt.) trübt sich nur No. 4′, und auch sehr schwach. Es kann in diesem Glase kein Fortschreiten, wohl aber eine Abnahme der Trübung während der Versuchstage constatirt werden. No. 5 und 5′ bleiben klar.

Wie die übereinstimmenden Resultate der Versuche I und II lehren, hindert ein Zusatz von 0,05—0,1 pCt. Buchenholztheerkreosot die Bakterienentwicklung in der von mir benutzten Nährflüssigkeit vollständig. — Einen deutlich schädlichen Einfluss haben schon 0,02 pCt.

Zweite Versuchsgruppe.

Zur Beantwortung der Frage: Wie viel Buchenholztheerkreosot vernichtet die Fortpflanzungsfähigkeit der Bakterien? stellte ich die folgenden 2 Versuchsreihen an.

Versuche III.

Am 12. August 1874 füllte ich 7 Opodeldocgläser mit je 50 C.-C. Nährflüssigkeit, inficirte sie mit je 4 Tropfen gezüchteter Bakterien aus einer anderen Versuchsreihe und überliess sie der Brütung.

Am 16. August ist die Nährflüssigkeit in den Gläsern fast undurchsichtig geworden. Um — 10 h. 15′ Zusatz von Kreosot in Substanz nach Ersatz des verdunsteten Wassers.

No. 1 enthält 50 C.-C. Nährfl. + 0 C.-C. Kreosot = 0 pCt.
„ 2 „ 50 „ „ + 0,05 „ „ = 0,1 „
„ 3 „ 50 „ „ + 0,10 „ „ = 0,2 „

Digitized by Google

No. 4	enthält	50	C.-C.	Nährfl.	+	0,25	C.-C.	Kreosot	=	0,5 pCt.
„ 5	„	50	„	„	+	0,50	„	„	=	1,0 „
„ 6	„	50	„	„	+	1,00	„	„	=	2,0 „
„ 7	„	50	„	„	+	2,50	„	„	=	5,0 „

Nach gründlichem Umrühren mit einem Glasstabe wird sofort die erste Transplantation (bis — 11 h.) veranstaltet. Es ergab sich, dass 0,5 pCt. Kreosot nach nicht ganz einstündiger Einwirkung auf die Bakterien im Glase No. 4 die Fortpflanzungsfähigkeit derselben vernichtet hatten, die Reagenzgläser α—δ, inficirt mit je 5 Tropfen aus No. 7—4, blieben klar.

Bis zum 22. August hatte sich am Boden der Gläser 2—7 ein leicht braun gefärbter Bakterienniederschlag gebildet; die Flüssigkeit über ihm war durchsichtig geworden. Um — 9 h. 45′ zweite Transplantation.*) Während Reagenzglas η', inficirt aus No. 1, schon nach 2—24 Stunden milchig geworden war, blieben α'—ζ', inficirt aus No. 7—2, bis zum 30. August vollständig klar.

Am 3. September ist die Flüssigkeit in No. 2—7 noch immer ziemlich stark trübe; auch in No. 1 hatte Klärung begonnen. Eine an diesem Tage vorgenommene dritte Transplantation hatte genau denselben Erfolg, wie die zweite: Bis zum 6. September waren die Reagenzgläser α''—ζ'' vollständig klar geblieben, aber auch η'' (inficirt aus No. 1) war nur mässig trübe.

Wie die erste Transplantation beweist, vernichten 0,5 pCt. Kreosot die Fortpflanzungsfähigkeit der Bakterien in der von mir benutzten Nährflüssigkeit in kürzester Zeit; bei der 6 Tage nach dem Kreosotzusatz erfolgten Ueberpflanzung sind auch die Bakterien, die einer Einwirkung von nur 0,1 pCt. ausgesetzt gewesen, keimungsunfähig, und bleiben es.

Versuche IV.

Am 31. August 1874 werden 5 Opodeldocgläser mit je 50 C.-C. Nährflüssigkeit gefüllt, mit je 5 Tropfen eines alten Tabacksinfuses inficirt und in den Brutofen gestellt.

Am 4. September — 11 h. Zusatz von Kreosot zu den durchscheinenden Nährflüssigkeiten.

No. 1	enthält	50	C.-C.	Nährfl.	+	0	C.-C.	Kreosot	= 0 pCt.
„ 2	„	50	„	„	+	0,25	„	einer 10proc. alkoh. Lösg.	= 0,05 pCt.
„ 3	„	50	„	„	+	0,05	„	Kreosot	= 0,1 pCt.
„ 4	„	50	„	„	+	0,25	„	„	= 0,5 „
„ 5	„	50	„	„	+	0,5	„	„	= 1,0 „

Gleich nach Zusatz des Kreosots und nach gründlichem Umrühren mit einem Glasstab wird die erste Transplantation veranstaltet. Um — 11 h. 30′ ist dieselbe beendet. Sie ergab, dass 1 pCt. Kreosot die Bakterien im Glase No. 5 ihres Fortpflanzungsvermögens beraubt

*) Ich trug dabei Sorge, dass jedes Mal auch etwas vom Pulver am Boden, das aus Haufen von kleinsten Kugelbakterien bestand, mit in die Reagenzgläser kam.

Digitized by Google

hatte. Die aus den Gläsern 4—1 inficirten Nährflüssigkeiten waren im Laufe von 2mal 24 Stunden stark trübe geworden.

Am 7. September + 2 h. 55′ wird zum zweiten Mal transplantirt. — Trotz wiederholter Infection ist nur die aus No. 1 (0 pCt. Kreosot) inficirte Nährflüssigkeit bis zum 14. September leicht trübe geworden, alle anderen Reagenzgläser klar.

Eine dritte Transplantation, am 14. September, hatte einen vollständig negativen Erfolg, d. h. in keiner der inficirten Nährflüssigkeiten traten Bakterien auf.

Berücksichtigen wir nur die am 4. September veranstaltete erste Transplantation, so geht als Resultat dieser Versuchsreihe hervor, dass 1 pCt. Kreosot in kurzer Zeit die Fortpflanzungsfähigkeit von Bakterien in der von mir benutzten Nährflüssigkeit vernichtet.

Die zweite und dritte Transplantation können meiner Meinung nach nicht berücksichtigt werden, denn auch in den Controllgefässen (inficirt aus No. 1) waren nur wenig Bakterien aufgetreten, resp. ganz ausgeblieben. Suchen wir eine Erklärung dafür. Schon das Resultat der dritten Transplantation in Versuchsreihe III weist darauf hin, dass die Lebensenergie der Bakterien mit ihrem zunehmenden Alter abnimmt. Dieselben Bakterien, die dort am 4. und 10. Tage ihres Daseins klare Nährflüssigkeit in eine milchige Masse verwandelten, brachten es, am 22. Tage ihres Lebens transplantirt, nur bis zur schwachen Trübung. Dieselbe Beobachtung machte ich an meinem Tabacksinfuse. Ich musste, wollte ich durch Infection mit ihm rasch und präcise Bakterienentwicklung erzielen, dasselbe alle 8—14 Tage erneuern, obgleich ich in ihm am 14. Tage ganz ebenso wie am 2. oder 3. unendlich viel kleinster Kugel- und Stäbchenbakterien, und zwar in äusserst lebhafter Bewegung sah. Es ist also nicht gleichgültig, mit wie alten Bakterien man inficirt.

Vergleichen wir die Resultate beider Versuchsreihen, so finden wir auch hier keine Uebereinstimmung. In der ersten genügten 0,5 pCt. Kreosot, um das Fortpflanzungsvermögen in kürzester Zeit zu vernichten, in der zweiten nicht. In der ersten der beiden Versuchsreihen inficirte ich mit bakterienhaltiger Nährflüssigkeit, in der zweiten mit Tabacksinfus. In Versuchen, die an einem anderen Ort mitgetheilt werden sollen, ferner in meinen gleich mitzutheilenden Versuchen mit Salicylsäure, wurde ich darauf hingewiesen, dass es durchaus nicht gleichgültig ist, ob man Bakterien, die direct einem Tabacksinfus entnommen, oder in meiner Nährflüssigkeit gezüchtete zur Infection benutzt. Erstere be-

Digitized by Google

sitzen eine grössere Lebenskraft, letztere gehen bei Transplantationen häufig zu Grunde.*)

Die zweite Versuchsgruppe beweist, dass 1 pCt. Buchenholztheerkreosot die Fortpflanzungsfähigkeit von Bakterien, die in der von mir gewählten Nährflüssigkeit gezüchtet worden, vernichtet. Kreosot afficirt demnach Bakterien stärker, als Carbolsäure.

Es steht Letzteres im Widerspruch zu den von Dr. Ummethun unter Leitung Husemann's an Fröschen, Tauben, Katzen, Kaninchen und Hunden erzielten Resultaten. Nach ihm**) ist die toxische Wirkung der Carbolsäure durchweg eine weit grössere als die des Kreosots.

C.

Verhalten der Salicylsäure zu Bakterien.

Die nahen Verwandtschaftsbeziehungen, die zwischen der Carbol- und Salicylsäure bestehen, das leichte Uebergehen letzterer in erstere, und umgekehrt, liessen mich auch in der Salicylsäure ein gutes Antisepticum vermuthen, das vor Allem die Geruchlosigkeit vor der Carbolsäure voraus hatte. Erwies sie sich in ihrem Verhalten gegen Bakterien analog der Carbolsäure, so war in ihr ein Mittel gefunden, das alle guten Eigenschaften des Phenols in sich vereinigte, ohne seine schlechten zu theilen.

Geleitet von demselben Gedanken hat Kolbe***) Versuche über das antiseptische Verhalten der Salicylsäure angestellt. Seine Resultate sind kurz folgende:

1) verhindert ein Zusatz von 0,038 pCt. Salicylsäure Gährung in Traubenzuckerlösung. Gährung in vollem Gange wurde durch 0,04 pCt. Salicylsäure sistirt.

2) versetzte Kolbe je 1000 Grm. besten Leipziger Bieres mit verschieden grossen Mengen Salicylsäure in Substanz. Bei 0,2 Grm. trat am 4., bei 0,4 Grm. am 6., bei 0,6 Grm. am 10. Tage, bei 0,8 Grm. und mehr gar nicht Pilzvegetation auf.

---

*) Die experimentelle Begründung der beiden oben ausgesprochenen Behauptungen soll demnächst veröffentlicht werden.

**) Husemann, Carbolsäure und Kreosot in ihrer Wirkung auf den Organismus. Neues Jahrb. f. Pharmacie. Jahrg. XXVIII. Bd. XXXV. S. 203 u. ff.

***) Ueber eine neue Darstellungsmethode und einige bemerkenswerthe Eigenschaften der Salicylsäure. Journ. f. praktische Chemie. Neue Folge. Bd. X. 1874. S. 89 u. ff.

Digitized by Google

3) fand er, dass 0,4 pCt. Salicylsäure das Gerinnen frischer Milch um 36 Stunden aufhalte.

4) Frischer Harn, mit wenig Salicylsäure gemischt, war am 3. Tage noch klar und frei von Ammoniakgeruch, während die Controllportion in Fäulniss übergegangen war.

5) Frisches Fleisch, mit Salicylsäure eingerieben, hielt sich an der Luft wochenlang ohne zu faulen.

In einer zweiten Arbeit*) constatirt er, dass in 500 C.-C. Zuckerlösung, denen 4 Grm. Hefe zugesetzt worden, bei Gegenwart von 0,25 Grm. Salicylsäure (0,05 pCt.) Gährung nicht auftritt. 0,5 Grm. Salicylsäure sind nach ihm hinreichend, um die durch 5 Grm. Hefe in 1000 C.-C. Zuckerlösung erzeugte Gährung zu sistiren.

Müller**) gibt an, dass $^1/_{1000}$ Salicylsäure alkoholische Gährung hemmt, $^1/_{2500}$ sie um 24 Stunden aufhält. — In Urin, den er mit 0,1 und 0,2 pCt. Salicylsäure versetzt, sind nach 5—6 Tagen massenhaft Hefezellen aufgetreten, aber nur die erste Portion ist nach 6 Wochen alkalisch geworden, und enthält Bakterien, die zweite bleibt sauer und bakterienfrei. Urin, mit 1 pCt. Salicylsäure versetzt, blieb unverändert. — Leber, in 0,1-, und 0,2procentige Salicylsäurelösung gelegt, verschimmelte innerhalb 8 Tagen, und nach 6 Wochen war fauliger Geruch eingetreten.

Neubauer***) kommt durch zahlreiche Versuche zu dem Schluss, dass die gährunghemmende Wirkung der Salicylsäure auf einer Affection der Hefezellen beruhe, auf einer Behinderung derselben in ihrem Wachsthum. Versetzt er je 50 C.-C. Most mit Spuren von Hefe, so genügen schon 22 p. m. Salicylsäure, um Gährung und Pilzbildung zu verhindern. 50 C.-C. Most mit 1 C.-C. milchig trüber Hefe (0,049 Grm. Trockensubst.) versetzt, gohren erst bei Gegenwart von 96 p. m. Salicylsäure nicht, die Hefe hatte sich nicht vermehrt. Bei dem 10fach geringeren Volum Hefe (0,0049 Grm. Trockensubst.) und 14 p. m. Salicylsäure trat Gährung erst nach 14 Tagen auf. — Durch Bestimmung der Trockensubstanz in dieser und einer Controllportion konnte Neubauer constatiren, dass das Wachsthum der Hefezellen gehemmt worden war.

Ohne Kenntniss dieser Arbeiten, ausserdem lange vor ihrem Erscheinen, habe ich die folgenden Versuche angestellt.

*) Weitere Mittheilungen über die Wirkung der Salicylsäure. Ibid. Bd. XI. 1875. S. 9 u. ff.

**) Ueber die antisept. Eigenschaften der Salicyls. etc. Ibid. Bd. X. 1875 S 444 u. ff.

***) Ueber die gährungshemmende Wirkung der Salicylsäure. Ibid. Bd. XI. 1875. S. 1 u. ff.

Digitized by Google

Erste Versuchsgruppe.

Wie viel Salicylsäure verhindert Bakterienentwicklung?

Versuche I.

vom 4. bis zum 25. Juni 1874.

Da die Salicylsäure in Wasser ungemein schwer löslich ist, verfuhr ich, um eine möglichst concentrirte Lösung von bekanntem Gehalt zu erhalten, folgendermaassen: 1 Grm. Salicylsäure wurde mit 100 C.-C. Aq. dest. in ein Becherglas gethan und über der Spiritusflamme erhitzt, bis sich alle Säure gelöst hatte. Nach dem völligen Erkalten der Lösung war der grösste Theil der Säure in schönen Krystallen wieder herausgefallen. Diese wurden nun auf einem tarirten Filtrum gesammelt, getrocknet und gewogen. Es ergab sich, dass 0,2684 Grm. in Lösung geblieben waren. Diese Lösung nun benutzte ich zu den folgenden Versuchen.

Infection um + 5 h. mit je 2 Tropfen Tabacksinfus.

No.	Gehalt an Salicylsäure in pCt.	Wann Trübung zuerst beobachtet wurde.	Grad derselben.	Grad derselben am letzten Versuchstage.	Wann dieser erreicht wurde.
1	0	nach 24 Std.	deutl. trübe.	fast milchig.	nach 6 Tagen.
2	0,0002684	„	leicht trübe.	„	„
3	0,0005368	„	„	„	„
4	0,0013420	„	„	„	„
5	0,002684	„	„	„	„
6	0,005368	„	verdächtig.	fast vollständig klar geworden. Am Boden ein feines Bakterienpulver.	nach 21 Tagen
7	0,010736	nach 38 Std.	begin. Trübung.		
8	0,016104	„	„		
9	0,021472	„	„		

NB. No. 6—9 waren am 6. Juni, nach etwa 48 Stunden, leicht trübe geworden; bis zum 10. Juni hatte sich diese Trübung nicht verstärkt, und am 14. Juni konnte eine Abnahme derselben constatirt werden.

Erstaunt war ich über das energisch bakterienfeindliche Verhalten der minimen Mengen von Salicylsäure, das in dieser Versuchsreihe zu Tage trat. In den Gläsern, die, in runder Zahl, bis zu 0,003 pCt. Salicylsäure enthielten, trat Trübung gleichzeitig mit der im Controllgefäss ein; etwas gehemmt schien Bakterienentwicklung im Glase mit 0,005 pCt. Säure; deutlich hemmend wirkten Dosen von 0,011 pCt. an. 14 Stunden später begann die Trübung in den Gläsern 7—9, erreichte in wenigen Stunden ihr Maximum, dann aber schien es mit der Weiterentwicklung der Organismen ein

Digitized by Google

Ende zu haben. Mässig trübe blieben No. 6—9 bis zum 10. Juni, also 4 Tage lang, dann begannen die Bakterien sich zu senken, und am 25. Juni konnte die fast klare Flüssigkeit weggegossen werden.

Die Grenzdosis, bei der Bakterienentwicklung überhaupt noch möglich, schien nicht mehr fern, doch sie wurde auch in der folgenden Versuchsreihe nicht erreicht.

Versuche II.

vom 7. bis zum 15. Juni 1874.

Salicylsäurelösung wie oben. Infection um + 5 h. 45′ mit je 4 Tropfen bakterienhaltiger Nährflüssigkeit.

No.	Gehalt an Salicylsäure in pCt.	Wann Trübung zuerst beobachtet wurde.	Grad derselben.	Grad derselben am letzten Versuchstage.	Wann dieser erreicht wurde.
1	0	nach 14 Std.	undurchsichtig.	milchig.	nach 8 Tagen.
2	0,0161	„	verdächtig.	schwach trüb.	nach 38 St.
3	0,021472	„			
4	0,02684	„			
5	0,032208	„			

Hier, wie in der vorigen Versuchsreihe, tritt die Bakterienentwicklung in den Gläsern mit 0,02—0,03 pCt. Salicylsäure erst weit später auf, als in dem Controllgefässe, und erreicht im Laufe von 8 Tagen nur einen sehr geringen Grad. Stark hemmend also wirken diese kleinen Quantitäten von Salicylsäure, die Maximaldosis jedoch, bei der Bakterienentwicklung noch auftritt, ist mit 0,032 pCt. nicht erreicht.

Versuche III.

vom 12. bis zum 27. Juni 1874.

Salicylsäurelösung wie oben. Infection um + 1 h. 30′ mit je 4 Tropfen Tabacksinfus.

No.	Gehalt an Salicylsäure in pCt.	Wann Trübung zuerst beobachtet wurde.	Grad derselben.	Grad derselben am letzten Versuchstage.	Wann dieser erreicht wurde.
1	0	nach 19 Std.	beginnende Trübg.	milchig.	nach 5 Tagen.
2	0,02684	„	verdächtig.	stark trübe.	
3	0,03758	nach 43 Std.	beginnende Trübg.		
4	0,05368	„	verdächtig.	schwach trübe.	
5	0,10736	ist vollständig klar geblieben.			

Digitized by Google

Da ich wegen der geringen Concentration der Salicylsäurelösung grosse Mengen derselben in die einzelnen Gläser thun musste (No. 5 z. B. enthielt 20 C.-C. Lösung + 30 C.-C. Nährflüssigkeit), fürchtete ich, die starke Verdünnung der Nährflüssigkeit werde schon an und für sich ungünstig wirken. Um das zu controlliren, füllte ich 5 Opodeldocgläser (1'—5') mit denselben Quantitäten destillirten Wassers und Nährflüssigkeit, als No. 1—5 Salicylsäurelösung und Nährflüssigkeit enthielten. Schon am 14. Juni war die Flüssigkeit in No. 1'—5' undurchsichtig; das Wasser hatte durchaus keinen Einfluss auf die Schnelligkeit der Bakterienentwicklung gehabt. — Eine am 27. Juni vorgenommene mikroskopische Untersuchung ergab, dass die Gläser 2—5 fast nur grosse Formen der Gattungen Coccos und Bacterium enthielten.

Etwas mehr als 0,1 pCt. Salicylsäure hatten also in dieser Versuchsreihe Bakterienentwicklung vollständig verhindert; der hemmende Einfluss kleinerer Dosen, von 0,03 pCt. an, war hier ebenso präcise aufgetreten, wie in der ersten und zweiten Versuchsreihe.

Versuche IV.

vom 26. Juni bis zum 3. Juli 1874.

Salicylsäurelösung 0,31 pCt. Infection um + 7 h. mit je 4 Tropfen bakterienhaltiger Nährflüssigkeit.

No.	Gehalt an Salicylsäure in pCt.	Wann Trübung zuerst beobachtet wurde.	Grad derselben.	Grad derselben am letzten Versuchstage.	Wann dieser erreicht wurde.
1—1''	0	nach 21 Std.	undurchsichtig.	milchig.	nach 62 Std.
2—2''	0,031	„	beginnende Trübg.	leicht trübe.	„
3—3''	0,062	nach 38 Std.	„	„	„
4—4''	0,101	nach 62 Std.	„	„	„
5—5''	0,150	sind vollständig klar geblieben.			

In den Nummern 2—4, 2'—4' und 2''—4'' sind vorherrschend grosse Bakterienformen zur Entwicklung gelangt; in den Gläsern 1, 1' und 1'' sind nur wenig solcher zu finden.

0,15 pCt. Salicylsäure hatten keine Bakterienentwicklung zu Stande kommen lassen.

Aus den Versuchen der ersten Gruppe geht hervor, dass ein Zusatz von 0,15 pCt. Salicylsäure genügt, um Bakterienentwicklung in der von mir benutzten Nährflüssigkeit vollständig und sicher zu verhindern. Schon minimale Mengen dieser Säure, von 0,005 pCt. an, lassen eine verhältnissmässig nur schwache Trübung zu Stande kommen.

Digitized by Google

Zweite Versuchsgruppe.

Wie viel Salicylsäure vernichtet die Fortpflanzungsfähigkeit von Bakterien?

Versuche V.

Am 31. Juli 1874 werden 5 Opodeldocgläser mit je 50 C.-C. Nährflüssigkeit gefüllt, mit je 3 Tropfen bakterienhaltiger Nährflüssigkeit inficirt und in den Brutofen gestellt. Bis zum 5. August war die Nährflüssigkeit in allen Gläsern milchig geworden. Nach Ersatz des verdunsteten Wassers wird um + 4 h. fast kochende 2proc. Salicylsäurelösung zugesetzt.

No. 1	enthält	50	C.-C.	Nährfl.	+ 0	C.-C.	Lösung	= 0	Grm.	Salicyls.	= 0	pCt.
„ 2	„	50	„	„	+ 1,25	„	„	= 0,025	„	„	= 0,045	„
„ 3	„	50	„	„	+ 2,5	„	„	= 0,050	„	„	= 0,095	„
„ 4	„	50	„	„	+ 12,5	„	„	= 0,250	„	„	= 0,400	„
„ 5	„	50	„	„	+ 25	„	„	= 0,500	„	„	= 0,667	„

Unmittelbar nach dem Zusatz der Salicylsäure ballen sich die Bakterien in No. 4 und 5 zu Klumpen, die theils zu Boden sinken, theils auf der Oberfläche der Flüssigkeit und in ihr suspendirt bleiben. Die 10′ später veranstaltete erste Transplantation bewies, dass die Bakterien in No. 4 und 5 ihre Fortpflanzungsfähigkeit eingebüsst hatten.

Während am 6. August No. 1, 2 und 3 noch milchig sind, haben sich die Flüssigkeiten 4 und 5 vollständig geklärt.

Das Resultat der zweiten Transplantation, die am 8. August veranstaltet wurde, stimmte mit dem der ersten vollständig überein. Die aus No. 4 und 5 inficirten Reagenzgläser blieben vollständig klar, und auch die Bakterien aus No. 2 und 3 brachten es nur bis zu einer schwachen Trübung.

Es hatten also 0,4 pCt. Salicylsäure das Fortpflanzungsvermögen der Bakterien fast momentan vernichtet; diese senkten sich zu Boden und die Transplantationen lieferten ein negatives Resultat.

Es fragte sich nun, ob factisch die Salicylsäure den sofortigen Bakterienniederschlag herbeigeführt hatte, oder ob es nicht nur eine Wirkung des siedenden Wassers war. — In der folgenden Versuchsreihe wurde auch diese Frage berücksichtigt.

Versuche VI.

Am 12. August 1874 werden 9 Opodeldocgläser mit je 50 C.-C. Nährflüssigkeit gefüllt, mit je 4 Tropfen bakterienhaltiger Nährflüssigkeit inficirt und in den Brutofen gestellt.

Am 16. August um + 2 h. 30′ wird zu den fast undurchsichtigen Flüssigkeiten Salicylsäure in siedender 2procentiger Lösung gethan. Es enthält:

No. 1:50	C.-C.	Nährfl.	+	0	C.-C.	Lösung	= 0	Grm.	Salicyls.	= 0	pCt.
„ 2:50	„	„	+	2	„	„	= 0,04	„	„	= 0,077	„
„ 3:50	„	„	+	4	„	„	= 0,08	„	„	= 0,148	„
„ 4:50	„	„	+	8	„	„	= 0,16	„	„	= 0,276	„
„ 5:50	„	„	+	10	„	„	= 0,20	„	„	= 0,333	„
„ 6:50	„	„	+	12,5	„	„	= 0,25	„	„	= 0,400	„

Digitized by Google

Von den Controllgefässen enthalten:

No. 7:50 C.-C. Nährfl. + 12,5 C.-C. siedenden Wassers.
„ 8:50 „ „ + 12,5 „ einer 2proc. Salicylsäurelösung in Alkohol von 95° = 0,400 pCt. Salicyls.
„ 9:50 „ „ + 12,5 „ Alkohol von 95° = 25 pCt. Alkohol.

In No. 4, 5, 6 und 8 ballen sich die Bakterien bald nach dem Salicylsäurezusatz und sinken zu Boden, so dass nach einer Stunde die Flüssigkeit in den betreffenden Gefässen ziemlich klar ist.

Sofort nach dem Salicylsäurezusatz wird die erste Transplantation vollzogen. Um + 3 h. 35′ ist dieselbe beendet.

α inficirt mit gtt. 4 aus No. 9 (25 pCt. Alkohol) wird am 18. c. trübe gefunden und ist am 22. milchig.
β „ „ „ 4 aus No. 8 (0,4 pCt. Salicyls.) bleibt bis zum 24. Aug. klar.
γ „ „ „ 4 aus No. 7 (0 pCt. Salicyls.) ist schon nach 19 Stunden stark trübe und wird rasch milchig.
δ „ „ „ 4 aus No. 6 (0,4 pCt. Salicyls.)
ε „ „ „ 4 aus No. 5 (0,3 pCt. „ } bleiben vollständig klar.
ζ „ „ „ 4 aus No. 4 (0,276 pCt. Salicyls.) ist am 22. Aug. kaum merklich trübe, am 24. wieder vollständig klar.
η „ „ „ 4 aus No. 3 (0,148 pCt. Salicyls.)
ϑ „ „ „ 4 aus No. 2 (0,077 „ „ } sind bis zum 24. milchig geworden; am schnellsten ε, in dem die Trübung auch früher begann.
ι „ „ „ 4 aus No. 1 (0 „ „

No. 1—3 und 7 zeigen am 17. August in ihrem Aussehen keine Veränderung, die Flüssigkeit in 4, 5, 6, 8 und 9 ist vollständig klar geworden. Die Klumpen am Boden dieser Gläser bestehen hauptsächlich aus Micrococcen, doch sind auch einige Stäbchen aufzufinden, und zwar in schwacher Bewegung.

Eine zweite und dritte Transplantation, am 20. resp. 30. August veranstaltet, bewiesen, dass die Bakterien in allen mit Salicylsäure versetzten Gläsern ihr Fortpflanzungsvermögen eingebüsst hatten. Trotz wiederholter Infection trübte sich die Nährflüssigkeit in den Reagenzgläsern α'—η' und α''—η'' (inficirt aus No. 9, 8, 6—2) nicht.

Das Resultat dieser Versuchsreihe lässt sich mit dem der vorigen gut vereinen: 0,333.. pCt. Salicylsäure hatten die Fortpflanzungsfähigkeit der Bakterien in kürzester Zeit vollständig aufgehoben; diese ballten sich und sanken zu Boden. Dass dieses eine Wirkung der Salicylsäure, und nicht des heissen Wassers war, beweist das Controllglas No. 7. In diesem trat Klärung nicht ein, — bei der Transplantation vermehrten sich die Bakterien aus ihm ganz in derselben Weise, wie die aus No. 1. — Ferner beweist die erste Transplantation, dass schon 0,077 pCt. Salicylsäure deutlich lähmend auf die Bakterien einwirken. 0,276 pCt. hatten, wie es scheint, eine geringe Vermehrung der mit ihnen behandelten Bakterien zugelassen, doch diese erreichte kaum einen so hohen Grad, dass sie eine dem blossen Auge sichtbare Trübung verursachte, und nach 2 Tagen war Reagenzglas ζ wieder vollständig klar. Als ich die Flüssigkeit

Digitized by Google

in ihm am 24. mikroskopirte, fand ich am Boden des Glases einige wenige Bakterien; ob die aber neu entstanden waren, oder von der Aussaat stammten, das zu entscheiden war nicht möglich.

Das das Ergebniss der ersten Transplantation, — die zweite und dritte hatten ein anderes. Nachdem die Bakterien 4 Tage lang in Contact mit der Salicylsäure geblieben waren, hatten sie ihre Fortpflanzungsfähigkeit in allen mit der Säure versetzten Gläsern eingebüsst; — das zu bewirken waren schon 0,077 pCt. Salicylsäure nach längerer Dauer der Einwirkung im Stande gewesen.

In den folgenden Versuchen musste ich die schon erwähnte Erfahrung machen, dass Bakterien, die direct einem faulenden Tabacksinfus entstammen, sich in mancher Beziehung anders verhalten, als in meiner Nährflüssigkeit gezüchtete.

Versuche VII.

Am 2. September 1874 werden 6 Opodeldocgläser mit je 50 C.-C. Nährflüssigkeit gefüllt, mit je 5 Tropfen eines faulenden Tabacksinfuses inficirt, und in den Brutofen gestellt.

Am 5. September ist ihr Inhalt milchig. Um — 9 h. 15′ Zusatz einer heissen 2procentigen Salicylsäurelösung.

No. 1	enthält	50	C.-C.	Nährfl.	+	0	C.-C.	Lösung	= 0	Grm.	Salicyls.	= 0	pCt.
„ 2	„	50	„	„	+	4	„	„	= 0,08	„	„	= 0,148	„
„ 3	„	50	„	„	+	8	„	„	= 0,16	„	„	= 0,276	„
„ 4	„	50	„	„	+	10	„	„	= 0,20	„	„	= 0,333	„
„ 5	„	50	„	„	+	12,5	„	„	= 0,25	„	„	= 0,400	„
„ 6	„	50	„	„	+	25	„	„	= 0,50	„	„	= 0,666	„

Die Bakterien ballen sich nicht, sinken auch nicht zu Boden. Die sofort nach dem Salicylsäurezusatz veranstaltete erste Transplantation — beendet um — 9 h. 50′ — bewies, dass 0,276 pCt. Salicylsäure die Fortpflanzungsfähigkeit der Bakterien im Glase No. 3 vernichtet hatten; das Reagenzglas δ (inficirt aus No. 3) blieb bis zum 11. September vollständig klar, während ε und ζ (inficirt aus No. 2 und 1) sich schon nach 24 Stunden in ziemlich hohem Grade getrübt hatten.

Bei der zweiten und dritten Transplantation, veranstaltet am 7. und 20. September, erwiesen sich alle mit Salicylsäure behandelten Bakterien als fortpflanzungsunfähig; trotz wiederholter Infection trübte sich die Flüssigkeit in den Reagenzgläsern nicht.

Die Gläser No. 1—6 blieben bis zum 26. September vollständig undurchsichtig, es entstand in ihnen nur ein unbedeutender Niederschlag.

Ein Zusatz von 0,276 pCt. Salicylsäure hatte genügt, um die Keimfähigkeit der Bakterien sofort zu vernichten. Nach einer zweitägigen Einwirkung hatten, ganz wie in Versuchsreihe VI, 0,148 pCt. dasselbe gethan.

Hauptsächlich auf Erzielung eines Bakterienniederschlages, wie in Versuch V und VI, ist die letzte Versuchsreihe gerichtet.

Digitized by Google

Versuche VIII.

Am 2. September 1874 werden 5 Opodeldocgläser mit Nährflüssigkeit gefüllt, mit Tabacksinfus inficirt und der Brütung überlassen.

Am 6. September No. 1—5 milchig. Um — 11 h. 10′ Zusatz einer Lösung von 10 pCt. Salicylsäure in Alkohol von 95°. Es enthalten:

No.	1:50	C.-C.	Nährfl.	+	2	C.-C.	Lösung	=	0,2	Grm.	Salicyls.	= 0,385 pCt.
„	2:50	„	„	+	4	„	„	=	0,4	„	„	= 0,741 „
„	3:50	„	„	+	8	„	„	=	0,8	„	„	= 1,379 „
„	4:50	„	„	+	10	„	„	=	1,0	„	„	= 1,667 „
„	5:50	„	„	+	20	„	„	=	2,0	„	„	= 2,857 „

Klärung trat in keinem der Gläser ein; bis zum 16. September hatte sich in No. 4 und 5 Salicylsäure ausgeschieden, von einem Bakterienniederschlag waren nur Spuren bemerkbar.

Von den 3 Transplantationen, die ich, die eine am 6., die zweite am 7. und die letzte am 11. September veranstaltete, hatte keine ein positives Resultat, — somit hatten 0,385 pCt. Salicylsäure das Fortpflanzungsvermögen der Bakterien in kürzester Zeit und dauernd aufgehoben.

Ueberblicken wir die Resultate dieser Versuchsgruppe, so finden wir im Grossen und Ganzen eine recht erfreuliche Uebereinstimmung.

Ein Zusatz von 0,3—0,4 pCt. Salicylsäure (in runder Zahl), sei es in wässriger oder alkoholischer Lösung, genügt, um das Fortpflanzungsvermögen von Bakterien, die in der von mir angewandten Nährflüssigkeit gezüchtet sind, dauernd zu vernichten; dieselbe Wirkung haben meist auch geringere Quantitäten, von 0,1 pCt. an, wenn sie längere Zeit hindurch mit den Organismen in Berührung bleiben. Ein Niederschlag und Klärung entstehen dabei nicht, wenn zum Versuch Bakterien verwandt werden, die direct einem faulenden Tabacksinfuse entstammen, wohl aber, und zwar, wie es scheint, constant, wenn mit gezüchteten Bakterien inficirt wird, die vorher vielfach aus einer Nährflüssigkeit in die andere (von derselben Zusammensetzung) transplantirt worden waren.

Die antiseptische Wirkung der Salicylsäure übertrifft somit nach meinen Versuchen die der Carbolsäure fast um das Zehnfache; dort konnte ich erst mit 4 pCt. die Fortpflanzungsfähigkeit meiner Bakterien vernichten, hier schon mit 0,4 pCt.

D.

Verhalten salicylsaurer Salze zu Bakterien.

Es lag nahe zu prüfen, ob neutrale salicylsaure Salze einen der freien Säure gleichen Einfluss auf Bakterien ausüben, oder nicht. Im ersteren Falle dürften sie, ihrer leichten Löslichkeit wegen, der

Digitized by Google

Säure vorzuziehen sein. Ich wählte zu dieser Prüfung das salicylsaure Natron und das salicylsaure Ammoniak. Beide stellte ich mir dar, indem ich heisse Salicylsäurelösung mit Natronlauge resp. Aetzammoniak aufs Sorgfältigste neutralisirte. Aus dem Gewicht der angewandten Säuremenge konnte ich leicht den Procentgehalt der Lösung berechnen.

Kolbe*) spricht dem neutralen salicylsauren Natron keine antiseptische und gährungswidrige Eigenschaft zu; Mengen, die 1 pCt. Salicylsäure entsprachen, hemmten weder Pilzbildung im Bier, noch verhüteten sie das Sauerwerden von Milch.

Erste Versuchsgruppe.

Wie viel salicylsauren Natrons hemmt Bakterienentwicklung?

Versuche I.

vom 12. bis zum 25. Juli 1874.

Verwandt wurde eine Lösung von 1,763 pCt. salicylsaurem Natron. Infection mit je 4 Tropfen bakterienhaltiger Nährflüssigkeit um — 11 h.

No.	Gehalt an salicylsaur. Natron in pCt.	Wann Trübung zuerst beobachtet wurde.	Grad derselben.	Grad derselben am letzten Versuchstage.	Wann dieser erreicht wurde.
1	0	nach 21 Std.	stark trübe.	milchig.	nach 2mal 24 Stunden.
2	0,0568		verdächtig.	haben sich mit einer dünnen Haut überzogen, sonst klar	
3	0,1136				
4	0,1762				nach 7 Tagen.
5	0,3524	bleibt vollständig klar.			

Es hatten 0,35 pCt. salicylsaures Natron Bakterienentwicklung vollständig verhindert, ein stark hemmender Einfluss wird schon von Mengen von 0,06 pCt. an, ausgeübt.

Versuche II.

vom 22. Februar bis zum 3. März 1875.

Benutzt wurde eine Lösung von 0,31 pCt. salicylsaurem Natron. Infection um + 12 h. 30′ mit je 4 Tropfen Tabacksinfus.

No.	Gehalt an salicylsaur. Natron in pCt.	Wann Trübung zuerst beobachtet wurde.	Grad derselben.	Grad derselben am letzten Versuchstage.	Wann dieser erreicht wurde.
1	0	nach 22 Std.	stark trübe.	undurchsichtig	nach 5 Tagen.
2—2″	0,1154	nach 46 Std.	beginnende Trübg.	leicht trübe.	nach 5 Tagen.
3—3″	0,2308	nach 2½ Tag.	leicht trübe,		
4—4″	0.4616	bleiben vollständig klar.			
5—5″	0,6924				

*) l. c.

Digitized by Google

In den Nummern 2—2″ und 3—3″ hatten sich fast ausschliesslich grosse Bakterienformen entwickelt.

0,4616 pCt. salicylsaures Natron hatten Bakterienentwicklung vollständig verhindert, doch schon bei Gegenwart von 0,1154 pCt. blieb die Trübung nur schwach und es gelangten nur grössere Bakterienformen zur Entwicklung.

Aus den vorstehenden 4 Versuchsreihen glaube ich schliessen zu dürfen, dass dem salicylsauren Natron antiseptische Eigenschaften zugeschrieben werden müssen. 0,4 pCt. in runder Zahl verhindern in der von mir benutzten Nährflüssigkeit jede Bakterienentwicklung.

Zweite Versuchsgruppe.

Wie viel salicylsauren Ammoniaks verhindert Bakterienentwicklung.

Versuche III.

vom 26. bis zum 29. Juni 1874.

Benutzt wurde eine 1,12procentige Lösung salicylsauren Ammoniaks. Infection um + 2 h. mit je 4 Tropfen bakterienhaltiger Nährflüssigkeit.

No.	Gehalt an salicylsaur. Ammoniak in pCt.	Wann Trübung zuerst beobachtet wurde.	Grad derselben.	Grad derselben am letzten Versuchstage.	Wann dieser erreicht wurde.
1—1″	0	nach 24 Std.	undurchsichtig.	milchig.	nach 2½ Tag.
2—2″	0,0336		leicht trübe.	stark trübe.	
3—3″	0,0672				
4—4″	0,1120		verdächtig.		
5—5″	0,2240	nach 24 Stunden verschimmelt.			

Das Resultat der Versuchsreihen in Betreff der Bakterien ist nicht ganz deutlich; wie es scheint, verhinderten 0,224 pCt. salicylsaures Ammoniak Bakterienentwicklung, wenigstens waren die Nummern 5 noch klar, als in den anderen die Trübung schon begonnen hatte. Später entwickelte sich Schimmel, und die Beobachtung wurde als unrein aufgegeben. Deutlich ist eine Verlangsamung der Bakterienentwicklung bei Gegenwart von 0,112 pCt. des Salzes.

Versuche IV.

vom 8. bis zum 14. März 1875.

Benutzt wurde eine Lösung von 2,493 pCt. salicylsaurem Ammoniak. Infection um + 4 h. mit je 3 Tropfen Tabacksinfus.

Digitized by Google

No.	Gehalt an salicylsaur. Ammoniak in pCt.	Wann Trübung zuerst beobachtet wurde.	Grad derselben.	Grad derselben am letzten Versuchstage.	Wann dieser erreicht wurde.
1	0	nach 17 Std.	undurchsichtig.	milchig.	nach $2^1/_2$ Tag.
2	0,049	nach $2^1/_2$ Tag.	leicht trübe.	trübe.	nach $5^1/_2$ Tag.
3—3′	0,096				
4—4′	0,185		beginnende Trübg.		
5—5′	0,267	nach $3^1/_2$ Tag.	beg. Trübung.		
6—6′	0,344				
7—7′	0,416	nach $5^1/_2$ Tag.	trübe.		

In No. 2—7 und 3′—7′ sind fast ausschliesslich grosse Bakterienformen zur Entwicklung gelangt.

0,416 pCt. salicylsaures Ammoniak waren nicht im Stande gewesen Bakterienentwicklung hintanzuhalten, eine deutliche Verzögerung derselben aber hatten schon 0,049 pCt. zur Folge gehabt.

Nach den vorliegenden 6 Versuchsreihen zu schliessen, ist auch das salicylsaure Ammoniak zu den parasiticiden Stoffen zu zählen; meine Versuche widersprechen dem nicht, sie beweisen nur, dass 0,416 pCt. nicht im Stande sind, Bakterientwicklung vollständig zu verhindern, dass aber salicylsaures Ammoniak Bakterienentwicklung in relativ kleinen Quantitäten hemmt. Grössere Bakterienformen scheinen Antisepticis stärkeren Widerstand entgegenzusetzen.

E.

Verhalten der Methylsalicylsäure zu Bakterien.

Wie die salicylsauren Salze, so soll auch die Methylsalicylsäure (Gaultheriaöl) nach Kolbe*) keine gährungswidrigen Eigenschaften besitzen; 0,55:1000 erwiesen sich ihm auf Alkoholgährung unwirksam.

Erste Versuchsgruppe.

Wie viel Methylsalicylsäure (Gaultheriaöl) verhindert Bakterienentwicklung?

Versuche I.

vom 12. bis zum 25. Juni 1874.

Gaultheriaöl wurde in Substanz zugesetzt, und mit je 4 Tropfen Tabacksinfus inficirt. Die zum grössten Theil ungelöst bleibenden Oeltröpfchen senkten sich rasch, und die Flüssigkeit über ihnen war vollständig klar.

*) l. c.

Digitized by Google

No.	Gehalt an Methylsalicylsäure in Vol. pCt.	Wann Trübung zuerst beobachtet wurde.	Grad derselben.	Grad derselben am letzten Versuchstage.	Wann dieser erreicht wurde.
1	0	nach 22 Std.	leicht trübe.	milchig.	nach 3mal 24 St.
2	0,2	bleiben vollständig ungetrübt.			
3	1,0				
4	2,0				
5	4,0				

Die Gegenwart von 0,2 Volumprocent Methylsalicylsäure hatte genügt, um keine Bakterienentwicklung zu Stande kommen zu lassen.

Versuche II.

vom 26. Juni bis zum 3. Juli 1874.

Zu dieser Versuchsreihe benutzte ich ein Gemenge von gleichen Theilen Methylsalicylsäure und Wasser. Durch gründliches Schütteln vor jedesmaligem Einfüllen liess sich das Oel ziemlich gleichmässig im Wasser vertheilen. Um + 7 h. Infection mit je 4 Tropfen bakterienhaltiger Nährflüssigkeit.

I.

No.	Gehalt an Methylsalicylsäure in Vol. pCt.	Wann Trübung zuerst beobachtet wurde.	Grad derselben.	Grad derselben am letzten Versuchstage.	Wann dieser erreicht wurde.
1	0	nach 21 Std.	undurchsichtig.	milchig.	nach 3mal 24 St.
2	0,05	nach 38 Std.	beg. Trübung.	fast undurchs.	nach 7 Tagen.
3	0,10	bleiben vollständig unverändert.			
4	0,15				
5	0,20				

II.

No.	Gehalt an Methylsalicylsäure in Vol. pCt.	Wann Trübung zuerst beobachtet wurde.	Grad derselben.	Grad derselben am letzten Versuchstage.	Wann dieser erreicht wurde.
1′—1″	0	nach 21 Std.	undurchsichtig.	milchig.	nach 3mal 24 St.
2′—2″	0,05	nach 5 Tagen.	beg. Trübung.	fast undurchs.	nach 7 Tagen.
3′—3″	0,10	bleiben vollständig unverändert.			
4′—4″	0,15				
5′—5″	0,20				

0,05 Volumenprocent Methylsalicylsäure hatten Bakterienentwicklung um 38 Stunden, resp. 5 Tage aufgehalten, dann aber trat sie ein und

Digitized by Google

erreichte rasch fast denselben Grad, den sie in den Controllgefässen hatte. 0,1 Volumenprocent Methylsalicylsäure hatte das Keimen der Aussaat verhindert.

Versuche III.

vom 12. bis zum 25. Juli 1874.

Zusatz von Methylsalicylsäure und Wasser zu gleichen Theilen. Infection um — 11 h. mit je 4 Tropfen bakterienhaltiger Nährflüssigkeit.

No.	Gehalt an Methylsalicylsäure in Vol. pCt.	Wann Trübung zuerst beobachtet wurde.	Grad derselben.	Grad derselben am letzten Versuchstage.	Wann dieser erreicht wurde.
1	0	nach 21 Std.	fast undurchsicht.	undurchsichtig	nach 45 Std.
2	0,025	„	beg. Trübung.	stark trübe.	„
3	0,050	bleiben trotz wiederholter Infection vollständig klar.			
4	0,100				
5	0,150				

Schon bei 0,025 Volumenprocent Methylsalicylsäure war die Bakterienentwicklung deutlich behindert, bei 0,05 Volumenprocent blieb sie aus.

Uebereinstimmend beantworten die beiden letzten Versuchsreihen die ihnen vorangestellte Frage dahin, dass die Gegenwart von 0,1 Volumenprocent Methylsalicylsäure genügt, um in der von mir benutzten Nährflüssigkeit Bakterienentwicklung zu verhindern.

Weniger befriedigend war das Resultat der

Zweiten Versuchsgruppe.

Wie viel Methylsalicylsäure vernichtet die Fortpflanzungsfähigkeit der Bakterien?

Versuche IV.

Am 16. September 1874 werden 7 Opodeldocgläser mit je 50 C.-C. Nährflüssigkeit gefüllt, mit je 5 Tropfen eines alten, scheusslich stinkenden Tabacksinfuses inficirt, und in den Brutofen gestellt.

Bis zum 24. September ist die Flüssigkeit in den einzelnen Gläsern stark trübe, aber nicht milchig, — ein Zeichen, dass die Aussaat nichts taugte. Um — 10 h. 10′ wird eine alkoholische Lösung von Methylsalicylsäure (25 Volumenprocent) zugesetzt. Es enthalten:

N. 1:50	C.-C.	Nährfl.	+ 0	C.-C.	Lösung	= 0	C.-C.	Methylsalicyls.	= 0	V.-pCt.
„ 2:50	„	„	+ 0,05	„	„	= 0,0125	„	„	= 0,025	„
„ 3:50	„	„	+ 0,1	„	„	= 0,025	„	„	= 0,049	„
„ 4:50	„	„	+ 0,2	„	„	= 0,050	„	„	= 0,099	„
„ 5:50	„	„	+ 1	„	„	= 0,250	„	„	= 0,490	„
„ 6:50	„	„	+ 2	„	„	= 0,500	„	„	= 0,962	„
„ 7:50	„	„	+ 4	„	„	= 1,000	„	„	= 1,852	„

Digitized by Google

Nach gründlichem Umrühren mit einem Glasstabe wird sofort transplantirt.

Eigenthümlich war das Verhalten der Bakterien bei diesen Transplantationen. Aus der ersten Transplantation (beendet um — 10 h. 40′) ging hervor, dass 0,5 und 2 pCt. Methylsalicylsäure (in runder Zahl) die Bakterien im Laufe von weniger als einer halben Stunde gleichsam betäubt hatten, die Gläser α und γ (inficirt aus No. 7 und 5) trübten sich, die Trübung wurde aber erst nach 3mal 24 Stunden deutlich, und erreichte einen sehr geringen Grad. 1 pCt. Methylsalicylsäure (in No. 6) hatte die Fortpflanzungsfähigkeit der Bakterien vernichtet.

Bei der zweiten Transplantation, 3 Tage nach dem Zusatz des Oels veranstaltet, erwiesen sich die mit 0,05—1 pCt. Methylsalicylsäure behandelten Bakterien in No. 3—6 als fortpflanzungsunfähig, dagegen vermehrten sich die Bakterien aus No. 7, das 2 pCt. des Oels enthielt. Man sollte doch annehmen, dass eine Lösung, die einen Theil des betreffenden Stoffes ungelöst enthält — und das war in den meisten Gläsern dieser Versuchsreihe der Fall — möglichst concentrirt sei; es scheint das nicht der Fall zu sein. Eine ähnliche Beobachtung machte ich bei meinen Versuchen mit Chinin.

Aus der dritten Transplantation, 10 Tage nach der ersten veranstaltet, ging hervor, dass sich die mit 0,05 und 0,1 pCt. Gaultheriaöl behandelten Bakterien wieder erholt hatten, 0,5 pCt. und mehr hatten ihre Fortpflanzungsfähigkeit vernichtet.

Das Resultat der Versuchsreihe können wir kurz dahin zusammenfassen: 1 pCt. Methylsalicylsäure vernichtet das Fortpflanzungsvermögen von Bakterien, die in der von mir benutzten Nährflüssigkeit gezüchtet worden, in kürzester Zeit; bei länger dauernder Einwirkung genügen schon 0,5 pCt.

Versuche V.

Am 7. October 1874 wurden 7 mit Nährflüssigkeit gefüllte Opodeldocgläser mit je 3 Tropfen eines frischen Tabacksinfuses inficirt und in den Brutofen gestellt.

Am 9. October sind No. 1—7 milchig. Um + 2 h. 45′ Zusatz von Gaultheriaöl in Substanz (zu No. 2 in 25proc. alkoholischer Lösung). Es enthalten:

No.	1	50	C.-C.	Nährfl.	+	0	C.-C.	Gaultheriaöl	= 0 Vol.-pCt.
„	2	50	„	„	+	0,025	„	„	= 0,05 „
„	3	50	„	„	+	0,05	„	„	= 0,1 „
„	4	50	„	„	+	0,25	„	„	= 0,5 „
„	5	50	„	„	+	0,5	„	„	= 1 „
„	6	50	„	„	+	1	„	„	= 2 „
„	7	50	„	„	+	1,5	„	„	= 3 „

Nach gründlichem Umrühren erste Transplantation von + 3 h. 35′ bis + 4 h. Reagenzgläser α—η inficirt mit je 2 Tropfen aus No. 7—1.

Am 10. October — 8 h. 40′ sind α—η durchweg stark trübe. Es hatte somit eine Einwirkung des Oels bis zu 3 pCt. während einer Zeit von ca. 50 Min. nicht genügt, um die Fortpflanzungsfähigkeit der Bakterien zu vernichten.

Digitized by Google

Bei der zweiten Transplantation, die am 12. October veranstaltet wurde, trat wiederum Bakterienentwicklung im Reagenzglase ein, das mit Bakterien, die 3 Tage lang mit 3proc. Methylsalicylsäure in Berührung gewesen waren, inficirt wurde (aus No. 7), während geringere Mengen des Oels eine Proliferation der mit ihnen behandelten Bakterien nicht zuliessen, und zwar hier schon 0,1 pCt.

Aus beiden Versuchsreihen scheint hervorzugehen, dass 0,5 Volumenprocent Methylsalicylsäure in meiner Nährflüssigkeit gezüchtete Bakterien nach längerer Einwirkung fortpflanzungsunfähig machen.

F.

Verhalten der Benzoësäure zu Bakterien.

Unter den von Dougall*) untersuchten Antisepticis nimmt in der Gruppe der organischen Säuren die Benzoësäure die erste Stelle ein.

Ihr in physikalischer und chemischer Beziehung der Salicylsäure analoges Verhalten, liessen es mir von Interesse erscheinen, zu untersuchen, ob die Benzoësäure auch auf Bakterien analog der Salicylsäure wirke.

Die mir zu Gebot stehende Benzoësäure war ein sehr reines Präparat, gewonnen aus Hippursäure.

Erste Versuchsgruppe.

Wie viel Benzoësäure verhindert Bakterienentwicklung?

Versuche I.

vom 12. bis zum 20. September 1874.

Wegen der schweren Löslichkeit der Benzoësäure in Wasser musste ich mich einer heissen Lösung von 2 pCt. bedienen. Diese wurde in die Gläser gefüllt. Nach dem Erkalten derselben war der grösste Theil der Säure wieder ausgeschieden, doch löste er sich nach Zusatz der Nährflüssigkeit rasch wieder auf.

Infection um + 12 h. 40′ mit je 3 Tropfen Tabacksinfus.

No.	Gehalt an Benzoësäure in pCt.	Wann Trübung zuerst beobachtet wurde.	Grad derselben.	Grad derselben am letzten Versuchstage.	Wann dieser erreicht wurde.
1	0	nach 20 Std.	trübe.	milchig.	nach 3 Tagen.
2	0,02	„	verdächtig.	durchschein.	nach 2 Tagen.
3	0,04	nach 46 Std.	„	schwach trübe.	nach 4 Tagen.
4	0,08	„	„	„	
5	0,16				
6	0,24				
7	0,32	bleiben vollständig klar.			
8	0,40				
9	1,20				

*) The medical Times and Gazette. April 27. 1872. p. 495.

Digitized by Google

Schon 0,02 pCt. Benzoësäure hatten in dieser Versuchsreihe eine deutliche Verzögerung der Bakterientrübung veranlasst; eine geringe Bakterienentwicklung lassen 0,04 pCt. und 0,08 pCt. zu, von 0,16 pCt. an tritt sie gar nicht mehr ein.

Versuche II.

vom 2. bis zum 9. October 1874.

Benutzt wurde eine alkoholische Benzoësäurelösung von 12,5 pCt. Infection um + 3 h. 10′ mit je 3 Tropfen Tabacksinfus.

No.	Gehalt an Benzoësäure in pCt.	Wann Trübung zuerst beobachtet wurde.	Grad derselben.	Grad derselben am letzten Versuchstage.	Wann dieser erreicht wurde.
1	0	nach 18 Std.	undurchsichtig.	milchig.	nach 2mal 24 St.
2—2‴	0,05		beginnende Trübg.	leicht trübe.	nach 3mal 24 St.
3—3‴	0,10	bleiben wasserklar.			
4—4‴	0,15				
5—5‴	0,20				

Wieder lassen 0,05 pCt. Benzoësäure nur eine sehr schwache Bakterienentwicklung zu Stande kommen, 0,1 pCt. verhindert sie gänzlich.

Die ausgezeichnet übereinstimmenden Resultate dieser Versuchsreihen berechtigen mich zur Annahme, dass in der von mir benutzten Nährflüssigkeit 0,1 pCt. Benzoësäure genügt, um jede Bakterienentwicklung hintanzuhalten. Schon Quantitäten von 0,02 pCt. an haben einen stark hindernden Einfluss auf Bakterienentwicklung.

Zweite Versuchsgruppe.

Wie viel Benzoësäure vernichtet das Fortpflanzungsvermögen von Bakterien.

Versuche III.

Am 10. October 1874 werden 8 Opodeldocgläser mit Nährflüssigkeit gefüllt, mit je 3 Tropfen eines frischen Tabacksinfuses inficirt und in den Brutofen gestellt.

Am 12. October — 10 h. 15′ nachdem der Inhalt der Gläser 1—8 milchig geworden, wird Benzoësäure in 12,5proc. alkohol. Lösung hinzugethan. Es enthalten:

No.	1	50	C.-C.	Nährfl.	+	0	C.-C.	Lösung	=	0	Grm. Benzoës.	= 0 pCt.
„	2	50	„	„	+	0,4	„	„	=	0,050	„ „	= 0,099 „
„	3	50	„	„	+	0,6	„	„	=	0,075	„ „	= 0,148 „
„	4	50	„	„	+	0,8	„	„	=	0,100	„ „	= 0,197 „
„	5	50	„	„	+	1,0	„	„	=	0,125	„ „	= 0,245 „
„	6	50	„	„	+	1,2	„	„	=	0,150	„ „	= 0,293 „
„	7	50	„	„	+	1,6	„	„	=	0,200	„ „	= 0,387 „
„	8	50	„	„	+	2,0	„	„	=	0,250	„ „	= 0,481 „

Digitized by Google

70 Minuten nach Zusatz der Benzoësäure und nach gründlichem Umrühren wird die erste Transplantation veranstaltet. Diese, wie auch eine zweite und dritte, am 14. resp. 18. October veranstaltet, ergaben, dass 0,293 pCt. Benzoësäure im Verlauf von etwa 1 1/4 Stunden die Fortpflanzungsfähigkeit der Bakterien vollständig und dauernd vernichtet. Im Reagenzglas γ, das mit 0,293 pCt. benzoësäurehaltiger Bakterienflüssigkeit (aus No. 6) inficirt worden war, blieb Trübung aus, ebenso in γ' und γ'', die 2- resp. 6mal 24 Stunden nach Zusatz der Benzoësäure inficirt wurden. — Geringere Mengen des Giftes hatten auch hier, wie bei den Versuchen mit Methylsalicylsäure, eine Art Narkose der vergifteten Organismen zur Folge: nach 2mal 24 Stunden transplantirt, vermehrten sich die mit 0,1 pCt. der Säure behandelten Bakterien nicht, nach 6mal 24 Stunden brachten sie es zu einer, allerdings kaum merklichen Trübung der Nährflüssigkeit.

In der folgenden Versuchsreihe, wie überhaupt in den meisten Versuchen, die zur Aufgabe hatten, Fortpflanzungsfähigkeit von Bakterien zu vernichten, und die ich von Mitte October 1874 an anstellte, habe ich nur einmal transplantirt. Aeussere Verhältnisse zwangen mich, diese Untersuchungen bis zum Anfang November 1874 zu einem einigermaassen befriedigenden Abschluss zu bringen, und ich musste mich daher begnügen, die Quantität des betreffenden Antisepticums zu ermitteln, die nach 1—2stündiger Einwirkung genügt, um meine Bakterien fortpflanzungsunfähig zu machen. — Aus demselben Grunde habe ich viele der nun folgenden Antiseptica nur nach der einen der beiden in der Einleitung genannten Richtungen hin untersucht.

Versuche IV.

Am 17. October 1874 werden 7 mit Nährflüssigkeit gefüllte Opodeldocgläser mit je 2 Tropfen eines frischen Tabacksinfuses inficirt und in den Brutofen gestellt.

Am 19. October sind No. 1—7 undurchsichtig. Um + 3 h. 45' Zusatz von Benzoësäure in 12,5proc. alkoholischer Lösung und gründliches Umrühren. Es enthalten:

No.	1	50	C.-C.	Nährfl.	+	0,1	C.-C.	Lösung	=	0,0125	Grm. Benzs.	= 0,025 pCt.
„	2	50	„	„	+	0,2	„	„	=	0,025	„ „	= 0,049 „
„	3	50	„	„	+	0,4	„	„	=	0,050	„ „	= 0,099 „
„	4	50	„	„	+	0,8	„	„	=	0,100	„ „	= 0,197 „
„	5	50	„	„	+	1,0	„	„	=	0,125	„ „	= 0,245 „
„	6	50	„	„	+	1,2	„	„	=	0,150	„ „	= 0,293 „
„	7	50	„	„	+	1,6	„	„	=	0,200	„ „	= 0,387 „

Die nach einer halben Stunde veranstaltete Transplantation bewies, dass 0,293 pCt. Benzoësäure die Fortpflanzungsfähigkeit meiner Bakterien fast vollständig, 0,387 pCt. vollständig vernichtet hatten. Reagenzglas α, inficirt aus No. 7, blieb klar, β, inficirt aus No. 6, wurde äusserst schwach trübe.

Digitized by Google

Aus beiden Versuchsreihen geht hervor, dass 0,3 pCt. bis 0,4 pCt. Benzoësäure (in runder Zahl) das Fortpflanzungsvermögen von Bakterien in meiner Nährflüssigkeit vernichten.

G.

Verhalten des benzoësauren Natrons zu Bakterien.

Wie die salicylsauren so sind auch die benzoësauren Salze in Wasser leicht löslich, und wären, falls sie antiseptisch analog der Säure wirkten, in der Praxis dieser vorzuziehen. Jedenfalls waren sie einer Prüfung werth. Leider konnte ich nicht, wie es meine Absicht war, sowohl das Natron- als auch das Ammoniaksalz auf ihr Verhalten gegen Bakterien prüfen; meine Versuche mussten sich auf das erstere beschränken.

Benzoësaures Natron stellte ich mir dar, indem ich eine bekannte Menge der Säure mit Natronlauge neutralisirte; aus dem Gewicht der Säure konnte ich leicht den Procentsatz der Lösung berechnen.

Wie viel benzoësaures Natron verhindert Bakterienentwicklung?

Versuche I.

vom 22. Februar bis zum 3. März 1875.

Die zu den Versuchen benutzte Lösung war 2,36procentig. Inficirt wurde um + 12 h. 30′ mit je 4 Tropfen Tabacksinfus.

No.	Gehalt an benzoësaur. Natron in pCt.	Wann Trübung zuerst beobachtet wurde.	Grad derselben.	Grad derselben am letzten Versuchstage.	Wann dieser erreicht wurde.
1	0	nach 22 Std.	stark trübe.	undurchsichtig	nach 2½ Tag.
2—2′	0,0472	nach 5½ Tag.	beginnende Trübg.	leicht trübe.	nach 7 Tagen.
3—3′	0,0944	bleiben vollständig klar.			
4—4′	0,1888				
5—5′	0,2832				
6—6′	0,3776				
7—7′	0,4720				
8	0,9440				

0,0944 pCt. benzoësauren Natrons hatten jede Bakterienentwicklung verhindert, 0,0472 pCt. hatten sie um ca. 5 Tage aufgehalten, dann begann Trübung und erreichte in 3 Tagen einen nur geringen Grad.

Digitized by Google

Versuche II.

vom 8. bis zum 14. März 1875.

Lösung 4,96 pCt. Infection um + 4 h. mit je 3 Tropfen Tabacksinfus.

No.	Gehalt an benzoësaur. Natron in pCt.	Wann Trübung zuerst beobachtet wurde.	Grad derselben.	Grad derselben am letzten Versuchstage.	Wann dieser erreicht wurde.
1	0	nach 17 Std.	undurchsichtig.	milchig.	nach 2½ Tag.
2—2″	0,0496	Nur in No 2′ beginnt nach 4½ Tagen Trübung, die bis zum Ende der Versuche dem blossen Auge kaum wahrnehmbar bleibt. Alle anderen Gläser bleiben vollständig klar.			
3—3″	0,0694				
4—4″	0,0992				
5—5″	0,1486				

Schon 0,0496 pCt. benzoësauren Natrons hatten in 2 Versuchen Bakterienentwicklung verhindert, in der dritten Reihe kam es zur kaum merklichen Trübung des Glases No. 2′. 0,0694 pCt. hatten Trübung verhindert.

Aus allen 5 Versuchsreihen geht hervor, dass das neutrale benzoësaure Natron die freie Säure in ihrem Verhalten gegen Bakterien übertrifft:

0,05—0,06 pCt. benzoësauren Natrons verhindern Bakterienentwicklung in der von mir benutzten Nährflüssigkeit.

H.

Verhalten des Thymols zu Bakterien.

Ueber das Thymol entnehme ich einem Referat über die Inaug.-Diss. des Dr. Peschechonow: „О вліяніи тимола etc.“ 1873*), dass es in den Jahren 1868—1869 von Paquet**) in den Pariser Hospitälern mit günstigem Erfolge nicht nur bei chirurgischen Leiden an Stelle der Carbolsäure zu Umschlägen etc. angewandt worden ist, sondern auch in zwei Fällen von Gangraena pulmonum in Form von Inhalationen. — Wie dort der üble Geruch der Wundsecrete, so sei hier der Gestank der Sputa in kurzer Zeit geschwunden. — Seines angenehmen Geruches wegen sei es der Carbolsäure vorzuziehen.

Ferner habe Dr. Sulima-Samuillo den Einfluss des Thymols auf Milchsäure- und Alkoholgährung geprüft, und habe gefunden, dass es beide Formen der Gährung aufhält; es übe auf sie sogar einen stärkeren Einfluss aus, als Carbolsäure und Chininchlorhydrat.

*) Ueber den Einfluss des Thymols auf einige thierische Fermente. Pharmac. Zeitschr. f. Russland. Jahrg. XII. 1873. S. 609 u. ff.

**) Bulletin général de thérapeut. 1868.

Digitized by Google

Peschechonow selbst beschränkt seine Untersuchungen auf die Fermente des Speichels und Magensafts. Die Wirkung beider Fermente wird durch Thymol verlangsamt, ebenso durch Phenol, doch steigert sich der verlangsamende Einfluss des Thymols bei grösserem Zusatz der verglichenen Stoffe (Thymol und Phenol) rascher, und es zeigt sich ein deutlicher Unterschied bei Gegenwart von 0,004 Grm. Thymol.

Meine Versuche lassen im Thymol ein die Carbolsäure weit übertreffendes Antisepticum erkennen.

Erste Versuchsgruppe.

Wie viel Thymol verhindert Bakterienentwicklung?

Versuche I.

vom 26. Juni bis zum 3. Juli 1874.

Die zum Versuche verwandte wässrige Thymollösung von 0,25 pCt. war keine vollständige; ein grosser Theil des Thymols hatte sich in Form öliger Tröpfchen ausgeschieden und schwamm auf der Oberfläche der Flüssigkeit. Durch starkes Schütteln jedoch liess sich eine recht gleichmässige Emulsion darstellen.

Infection um + 7 h. mit je 4 Tropfen bakterienhaltiger Nährflüssigkeit.

No.	Gehalt an Thymol in pCt.	Wann Trübung zuerst beobachtet wurde.	Grad derselben.	Grad derselben am letzten Versuchstage.	Wann dieser erreicht wurde.
1	0	nach 13 Std.	undurchsichtig.	milchig.	nach 3 Tagen.
2	0,005		stark trübe.	undurchsicht.	nach 5 Tagen.
3	0,025	nach 37 Std.	„		
4	0,050	bleiben vollständig unverändert.			
5	0,100				
6	0,150				
7	0,200				

Die Gegenwart von 0,05 pCt. Thymol hatte in dieser Versuchsreihe Bakterienentwicklung vollständig verhindert, eine leicht hemmende Wirkung konnte schon bei 0,005 pCt. Thymol constatirt werden.

Versuche II.

vom 12. Juli bis zum 1. August 1874.

Thymollösung wie in Vers. I. Infection um — 11 h. mit je 4 Tropfen bakterienhaltiger Nährflüssigkeit.

Digitized by Google

No.	Gehalt an Thymol in pCt.	Wann Trübung zuerst beobachtet wurde.	Grad derselben.	Grad derselben am letzten Versuchstage.	Wann dieser erreicht wurde.
1—1″	0	nach 21 Std.	undurchsichtig.	milchig.	?
2—2″	0,005		stark trübe.		
3—3″	0,025	Bleiben bis auf No. 3′ vollständig klar, trotz wiederholter Infection. Nach dieser tritt in 3′ leichte Trübung auf, die keinen bedeutenderen Grad erreicht.			
4—4″	0,050				
5—5″	0,100				

Schon 0,025 pCt. hatten in dieser Versuchsreihe in 2 Gläsern keine Bakterienentwicklung zu Stande kommen lassen, 0,05 pCt. Thymol hatten sie vollständig verhindert.

Versuche III.

vom 2. bis zum 10. August 1874.

Thymollösung wie oben. Infection um + 3 h. 30′ mit je 5 Tropfen bakterienhaltiger Nährflüssigkeit.

No.	Gehalt an Thymol in pCt.	Wann Trübung zuerst beobachtet wurde.	Grad derselben.	Grad derselben am letzten Versuchstage.	Wann dieser erreicht wurde.
1	0	nach 17 Std.	trübe.	milchig.	nach 4 Tagen.
2 u. 2′	0,025	nach wiederholter Infection tritt leichte Trübung ein.			
3 u. 3′	0,050	bleiben vollständig klar.			

0,05 pCt. Thymol hatten wiederum jede Bakterienentwicklung unterdrückt, 0,025 hatten es zu einer sehr schwachen Trübung kommen lassen.

Gegen alle 3 Versuchsreihen könnte eingewandt werden, dass ich nur mit gezüchteten Bakterien inficirt, und nicht mit solchen, die direct einem faulenden Tabacksinfuse entstammen, daraus erkläre sich, dass das Thymol in so geringen Mengen eine so stark antiseptische Wirkung entfalte. — Dieser Einwand fällt weg, wenn man die Controllgefässe zu jeder Versuchsreihe berücksichtigt. — In diesen trat die Bakterienentwicklung präcise auf und erreichte in kurzer Zeit den höchsten Grad, ein Zeichen, dass die Aussaat eine lebenskräftige war.

Ein Zusatz von 0,05 pCt. Thymol genügt also, um Bakterienentwicklung in der von mir gewählten Nährflüssigkeit vollständig und sicher zu verhindern.

Zweite Versuchsgruppe.

Wie viel Thymol vernichtet die Fortpflanzungsfähigkeit von Bakterien?

Digitized by Google

Versuche IV.

Am 4. October 1874 um — 11 h.5′ wird zu undurchsichtiger Nährflüssigkeit Thymol in 25proc. alkoholischer Lösung gebracht. Es enthalten:

No.	1	50	C.-C.	Nährfl.	+	0	C.-C.	Lösung	=	0	Grm. Thymol	= 0 pCt.
„	2	50	„	„	+	0.2	„	„	=	0,05	„ „	= 0,099 „
„	3	50	„	„	+	1	„	„	=	0,25	„ „	= 0,490 „
„	4	50	„	„	+	2	„	„	=	0,50	„ „	= 0,962 „
„	5	50	„	„	+	3	„	„	=	0,75	„ „	= 1,415 „
„	6	50	„	„	+	4	„	„	=	1,00	„ „	= 1,852 „
„	7	50	„	„	+	5	„	„	=	1,25	„ „	= 2,273 „

Die erste Transplantation, von — 11 h. 35′ bis + 12 h. 15′, ergab, dass 0,099 pCt. Thymol und mehr die Fortpflanzungsfähigkeit der Bakterien vernichtet hatten; Reagenzgl. α—ζ trübten sich bis zum 12. October nicht, während die Nährflüssigkeit in η (inficirt aus No. 1) schon nach 24 Stunden milchig war.

Dasselbe Resultat hatte die am 8. October veranstaltete zweite Transplantation. Trotz wiederholter Infection trübten sich α'—ζ' nicht.

0,099 pCt. Thymol hatten innerhalb 50′ die Fortpflanzungsfähigkeit meiner Bakterien vernichtet.

Versuche V.

Am 16. October werden 5 Nährflüssigkeit enthaltende Opodeldocgläser mit je 2 Tropfen Tabacksinfus inficirt und in den Brutofen gestellt.

Am 18. October No. 1—5 milchig. Es wird Thymol in 25proc. alkoholischer Lösung zugesetzt und der Inhalt der Gläser gründlich durchgerührt. Es enthalten:

No.	1	50	C.-C.	Nährfl.	+	0	C.-C.	Lösung	=	0	Grm. Thymol	= 0 pCt.
„	2	50	„	„	+	0,1	„	„	=	0,025	„ „	= 0,049 „
„	3	50	„	„	+	0,2	„	„	=	0,050	„ „	= 0,099 „
„	4	50	„	„	+	1	„	„	=	0,250	„ „	= 0,490 „
„	5	50	„	„	+	2	„	„	=	0,500	„ „	= 0,962 „

Sowohl bei der ersten als auch bei der zweiten Transplantation, die 45′ resp. 3 Tage nach Zusatz der Thymollösung veranstaltet wurden, erwiesen sich die mit 0,490 pCt. Thymol behandelten Bakterien als fortpflanzungsunfähig, doch schon 0,05 pCt. hatten einen schwächenden Einfluss gehabt, der bei der zweiten Transplantation deutlich hervortrat. Erst 4 Tage nach der Infection trübte sich δ' (inficirt aus No. 2).

Aus beiden Versuchsreihen geht jedenfalls hervor, dass 0,5 pCt. Thymol (in runder Zahl), unter Umständen noch weniger, genügen, um die Fortpflanzungsfähigkeit in der von mir gewählten Nährflüssigkeit gezüchteter Bakterien zu vernichten.

I.

Verhalten des Thymianöls zu Bakterien.

Den Hauptbestandtheil des Thymianöls bildet das Thymol. Neben diesem findet sich in ihm noch ein Kohlenwasserstoff von der Formel der Camphene, das Thymen.

Da sich in meinen Versuchen das Gaultheriaöl als gutes Anti-

Digitized by Google

septicum bewährt hatte, so lag es mir nah, auch das Thymianöl auf seine antiseptischen Eigenschaften zu prüfen. Ich benutzte zu den Versuchen ein Präparat, das sich im pharmaceutischen Institut vorfand; — es war Ol. thymi rubr.

Wie viel Thymianöl verhindert Bakterienentwicklung?

Versuche I.

vom 5. bis zum 16. September 1874.

Benutzt wurde eine Emulsion aus gleichen Theilen Oel und Wasser. Infection um + 2 h. mit je 2 Tropfen bakterienhaltiger Nährflüssigkeit.

No.	Gehalt an Thymianöl in Vol.-pCt.	Wann Trübung zuerst beobachtet wurde.	Grad derselben.	Grad derselben am letzten Versuchstage.	Wann dieser erreicht wurde.
1	0	nach 34 Std.	milchig.	milchig.	nach 34 Std.
2	0,02	„	durchscheinend.	„	nach $2\frac{1}{2}$ Tag.
3	0,05	„	stark trübe.	„	
4	0,10	nach 8 Tagen.	leicht trübe.	leicht trübe.	nach 8 Tagen.
5	0,50	bleibt vollständig unverändert.			

Schon 0,05 pCt. Ol. thymi hatten in dieser Versuchsreihe die Bakterienentwicklung etwas gehemmt, 0,1 pCt. hatte sie um 8 Tage verzögert, bei 0,5 pCt. war sie ganz ausgeblieben.

Es ist diesem Orientirungsversuch wenig Werth beizumessen, da zu ihm eine Emulsion benutzt wurde, und eine schnelle Scheidung des leichten Oels vom Wasser nicht vermieden werden konnte. Die einzelnen Gläser enthielten entschieden weniger Thymianöl, als oben angegeben. Dafür spricht auch das Resultat der folgenden Versuchsreihe.

Versuche II.

vom 26. September bis zum 7. October 1874.

Benutzt wurde eine alkoholische Lösung, die 25 Gew.-pCt. Thymianöl enthielt. Infection um + 2 h. 30′ mit je 5 Tropfen Tabacksinfus.

NB. Die Infection musste am 30. September wiederholt werden, und zwar mit frischem Tabacksinfuss, denn bis zum 30. hatte sich auch No. 1 (0 pCt. Ol. thymi) nur schwach getrübt. Die Daten in den folgenden Tabellen beziehen sich auf die zweite Infection.

I.

No.	Gehalt an Thymianöl in pCt.	Wann Trübung zuerst beobachtet wurde.	Grad derselben.	Grad derselben am letzten Versuchstage.	Wann dieser erreicht wurde.
1	0	nach 24 Std.	milchig.	milchig.	nach 24 Std.
2	0,05	nach 48 Std.	leicht trübe.	fast klar (am Boden Bakterien)	nach 4 Tagen.
3	0,10	bleiben völlig bakterienfrei.			
4	0,15				
5	0,20				

Digitized by Google

II.

No.	Gehalt an Thymianöl in pCt.	Wann Trübung zuerst beobachtet wurde.	Grad derselben.	Grad derselben am letzten Versuchstage.	Wann dieser erreicht wurde.
—	—	—	—	—	—
2′	0,05	nach 24 Std.	leicht trübe.	stark trübe.	nach 4 Tagen.
3′	0,10	bleiben völlig bakterienfrei			
4′	0,15				
5′	0,20				

III.

No.	Gehalt an Thymianöl in pCt.	Wann Trübung zuerst beobachtet wurde.	Grad derselben.	Grad derselben am letzten Versuchstage.	Wann dieser erreicht wurde.
—	—	—	—	—	—
2″	0,05	bleiben völlig bakterienfrei.			
3″	0,10				
4″	0,15				
5″	0,20				

IV.

No.	Gehalt an Thymianöl in pCt.	Wann Trübung zuerst beobachtet wurde.	Grad derselben.	Grad derselben am letzten Versuchstage.	Wann dieser erreicht wurde.
—	—	—	—	—	—
2‴	0,05	nach 48 Std.	stark trübe.	stark trübe.	nach 48 Std.
3‴	0,10	bleiben völlig bakterienfrei.			
4‴	0,15				
5‴	0,20				

In zwei Reihen dieser Versuche hatte 0,1 pCt. Thymianöl Bakterienentwicklung gänzlich verhindert, in der dritten schon 0,05 pCt., in der vierten war es bei dieser Quantität des Giftes nur zu einer sehr geringen Entwicklung dieser Organismen gekommen, die bald sistirte.

Versuche III.

vom 7. bis zum 13. October 1874.

Thymianöl in alkoholischer Lösung wie bei Vers. II. Infection um + 3 h. mit je 3 Tropfen Tabacksinfus.

Digitized by Google

No.	Gehalt an Thymianöl in pCt.	Wann Trübung zuerst beobachtet wurde.	Grad derselben.	Grad derselben am letzten Versuchstage.	Wann dieser erreicht wurde.
1	0	nach 17 Std.	durchscheinend.	undurchsichtig.	nach 40 Std.
2	0,025		verdächtig.	trübe.	
2'	0,025				
3 u. 3'	0,050	bleiben vollständig klar.			
4 u. 4'	0,100				
5 u. 5'	0,150				

In der zweiten Reihe der Versuche hatten schon 0,025 pCt. Ol. thymi Bakterienentwicklung verhindert, in der ersten war bei derselben Quantität nur schwache Trübung aufgetreten. 0,05 pCt. Thymianöl hatten Bakterienentwicklung vollständig verhindert.

Die beiden letzten Versuchsreihen (II und III) lehren, dass ein Zusatz von 0,05—0,1 pCt. Ol. thymi rubr. zu der von mir benutzten Nährflüssigkeit genügt, um Bakterienentwicklung in ihr gänzlich zu verhindern.

K.

Verhalten des Carvols zu Bakterien.

In den folgenden Versuchen habe ich das Carvol, ein Isomeres des Thymols, einer Prüfung auf sein Verhalten gegen Bakterien unterzogen, weil es mir von Interesse schien zu erfahren, ob eine dem Thymol vollständig gleich zusammengesetzte Verbindung auch die antiseptische Eigenschaft dieses theile.

Erste Versuchsgruppe.

Wie viel Carvol verhindert Bakterienentwicklung?

Versuche I.

vom 5. bis zum 14. September 1874.

Benutzt wurde eine Emulsion aus Carvol und Wasser zu gleichen Theilen. Eine Scheidung des Wassers vom Oel beim Einfüllen konnte nicht vermieden werden, und es mag somit manche Ungenauigkeit mit untergelaufen sein. Infection um + 2 h. mit je 5 Tropfen bakterienhaltiger Nährflüssigkeit.

No.	Gehalt an Carvol in Vol.-pCt.	Wann Trübung zuerst beobachtet wurde.	Grad derselben.	Grad derselben am letzten Versuchstage.	Wann dieser erreicht wurde.
1	0	nach 32 Std.	milchig.	milchig.	nach 32 Std.
2	0,02		stark trübe.	durchschein.	nach 5½ Tag.
3	0,05		verdächtig.	klar.	nach 6 Tagen.
4	0,10	bleiben vollständig klar.			
5	0,50				

Digitized by Google

Die Versuchsreihe lehrt, dass 0,1 pCt. Carvol im Stande ist, Bakterienentwicklung zu verhindern. Im Glase No. 3, mit 0,05 pCt. Carvol, scheint eine geringe Bakterienentwicklung zu Stande gekommen zu sein, denn 3 Mal, am 7., 8. und 12. September, finde ich die Notiz „verdächtig." Schon 0,02 pCt. Carvol halten die Fortpflanzung der Bakterien etwas auf.

Versuche II.

vom 2. bis zum 9. October 1874.

Benutzt wurde eine alkoholische Carvollösung von 25 Gew.-pCt. Infection um + 3 h. mit je 3 Tropfen Tabacksinfus.

No.	Gehalt an Carvol in Gew. pCt.	Wann Trübung zuerst beobachtet wurde.	Grad derselben.	Grad derselben am letzten Versuchstage.	Wann dieser erreicht wurde.
1	0	nach 18 Std.	undurchsichtig.	milchig.	nach 42 Std.
2—2'''	0,025		stark trübe.	„	nach 3½ Tag.
3—3'''	0,050		schwach trübe.	stark trübe.	nach 5½ Tag.
4—4'''	0,100	bleiben vollständig klar.			
5—5'''	0,150				

Auch hier hatten 0,1 pCt. Carvol Bakterienentwicklung vollständig verhindert, 0,05 pCt. hatten einen stark hemmenden Einfluss geltend gemacht.

0,1 pCt. Carvol verhindert also in der von mir gewählten Nährflüssigkeit jede Bakterienentwicklung; die antiseptische Wirkung des Carvols ist somit geringer als die des Thymols.

Zweite Versuchsgruppe.

Wie viel Carvol vernichtet das Fortpflanzungsvermögen von Bakterien?

Versuche III.

Am 11. October 1874 werden 7 Opodeldocgläser mit Nährflüssigkeit gefüllt, mit je 2 Tropfen Tabacksinfus inficirt und in den Brutofen gestellt.

Am 16. October No. 1—7 milchig. Um + 2 h. 35' Zusatz von Carvol in 25procentiger alkoholischer Lösung und gründliches Umrühren. Es enthalten:

No.	1	50	C.-C.	Nährfl.	+	0	C.-C.	Lösung	=	0	Grm. Carvol	= 0 pCt.
„	2	50	„	„	+	0,2	„	„	=	0,05	„ „	= 0,099 „
„	3	50	„	„	+	1	„	„	=	0,25	„ „	= 0,490 „
„	4	50	„	„	+	2	„	„	=	0,50	„ „	= 0,961 „
„	5	50	„	„	+	3	„	„	=	0,75	„ „	= 1,415 „
„	6	50	„	„	+	4	„	„	=	1,00	„ „	= 1,852 „
„	7	50	„	„	+	5	„	„	=	1,25	„ „	= 2,236 „

Digitized by Google

Wie die erste Transplantation, veranstaltet um + 3 h. 10′, bewies, waren 1,852 pCt. Carvol nicht im Stande gewesen, nach einer Einwirkungsdauer von 35′ die Bakterien proliferationsunfähig zu machen; eine Schwächung derselben hatten schon 1,415 pCt. zur Folge gehabt. Die Aussaat aus dem Glase No. 7 (2,236 pCt.) gedieh nicht.

Anders verhielten sich die Bakterien bei der zweiten Transplantation, die 2 Tage nach der Vergiftung erfolgte. 0,099 pCt. Carvol hatten sie so weit betäubt, dass sie erst 24 Stunden später die frische Nährflüssigkeit trübten, als die Bakterien aus dem Controllglase.

0,5 pCt. Carvol (in runder Zahl) hatten die Fortpflanzungsfähigkeit der Bakterien in No. 3 vollständig vernichtet.

L.

Verhalten des Kümmelöls zu Bakterien.

Ausser dem Carvol enthält das Kümmelöl, Ol. carvi, noch ein zur Reihe des Camphers gehöriges ätherisches Oel. Wie das Thymianöl unterwarf ich auch dieses einer Prüfung seiner antiseptischen Eigenschaften.

Wie viel Kümmelöl verhindert Bakterienentwicklung?

Versuche I.

vom 5. bis zum 14. September 1874.

Benutzt wurde zu dieser Versuchsreihe ein Gemenge von Ol. carvi und Aq. dest. zu gleichen Theilen. Infection um + 2 h. mit je 5 Tropfen bakterienhaltiger Nährflüssigkeit.

No.	Gehalt an Kümmelöl in Vol.-pCt.	Wann Trübung zuerst beobachtet wurde.	Grad derselben.	Grad derselben am letzten Versuchstage.	Wann dieser erreicht wurde.
1	0	nach 46 Std.	milchig.	milchig.	nach 46 Std.
2	0,02		durchscheinend.	milchig.	nach 2½ Tag.
3	0,05	nach 2½ Tag.	beginnende Trübg.	stark trübe.	nach 3½ Tag.
4	0,10		verdächtig.		nach 6 Tagen.
5	0,50	bleibt vollständig klar.			

Es hatten in dieser Versuchsreihe Quantitäten von 0,02—0,05 pCt. Ol. carvi leicht hemmend gewirkt, 0,1 pCt. hatte die Bakterienentwicklung um etwa 5 Tage aufgehalten, bei 0,5 pCt. blieb sie ganz aus.

Versuche II.

vom 7. bis zum 15. October 1874.

Benutzt wurde eine 25procentige alkoholische Lösung von Ol. carvi. Infection um + 2 h. mit je 3 Tropfen Tabacksinfus.

Digitized by Google

I.

No.	Gehalt an Kümmelöl in Gew.-pCt.	Wann Trübung zuerst beobachtet wurde.	Grad derselben.	Grad derselben am letzten Versuchstage.	Wann dieser erreicht wurde.
1	0	nach 19 Std.	durchscheinend.	milchig.	nach 63 Std.
2	0,05		trübe.	durchschein.	nach 5½ Tag.
3	0,10	bleiben vollständig klar.			
4	0,20				
5	0,50				

II.

No.	Gehalt an Kümmelöl in Gew.-pCt.	Wann Trübung zuerst beobachtet wurde.	Grad derselben.	Grad derselben am letzten Versuchstage.	Wann dieser erreicht wurde.
—	—	—	—	—	—
2′	0,05	nach 19 Std.	trübe.	durchschein.	nach 5½ Tag.
3′	0,10		leicht trübe.	stark trübe.	
4′	0,20	bleiben vollständig klar.			
5′	0,50				

III.

No.	Gehalt an Kümmelöl in Gew.-pCt.	Wann Trübung zuerst beobachtet wurde.	Grad derselben.	Grad derselben am letzten Versuchstage.	Wann dieser erreicht wurde.
—	—	—	—	—	—
2″	0,05	nach 19 Std.	trübe.	durchschein.	nach 5½ Tag.
3″	0,10		leicht trübe.		
4″	0,20	bleiben vollständig klar.			
5″	0,50				

IV.

No.	Gehalt an Kümmelöl in Gew.-pCt.	Wann Trübung zuerst beobachtet wurde.	Grad derselben.	Grad derselben am letzten Versuchstage.	Wann dieser erreicht wurde.
—	—	—	—	—	—
2‴	0,05	nach 19 Std.	trübe.	durchschein.	nach 5½ Tag.
3‴	0,10		„	stark trübe.	
4‴	0,20	bleiben vollständig klar.			
5‴	0,50				

Digitized by Google

Auch hier haben wir wieder die verhältnissmässig langsame Bakterienentwicklung bei 0,1 pCt., bei 0,2 pCt. bleibt sie ganz aus.

Sehen wir von der ersten, mit einer Emulsion veranstalteten Versuchsreihe ab, so ergibt sich, dass 0,2 pCt. Kümmelöl jede Bakterienentwicklung in der von mir benutzten Nährflüssigkeit verhindert.

M.

Verhalten des Eucalyptols zu Bakterien.

In der neuesten Zeit will man im Eucalyptus globulus ein Mittel gefunden haben, das mit dem Chinin erfolgreich concurrirt. Der wirksame Bestandtheil der Pflanze, das Eucalyptol, ein ätherisches Oel, habe dieselbe temperaturerniedrigende Eigenschaft, die am Chinin so hoch geschätzt wird, und auch als Antisepticum stehe es mit dem Chinin auf gleicher Stufe, wenn nicht gar höher.

Maas*) findet, dass in einer Mischung von 100 Grm. Wasser, 15 Grm. Fleisch und 1 Grm. gg. Arab. Eucalyptol Fäulniss in einer Verdünnung von 1 : 400 (0,25 pCt.) verlangsamt.

In einem Gemenge von 500 Wasser, 1 Salpeter, 1 schwefelsaure Magnesia, 0,2 phosphors. Kalk, 0,2 Traubenzucker, 5 weins. Ammoniak und 5 gg. Arab. hindern 2 pCt. das Auftreten von Bakterien, 1/3, 1/2 und 1 pCt. nicht.

Harngährung wird durch 1 pCt. nicht verhindert.

Alkoholgährung wird durch 0,5 pCt. 8 Tage lang vollständig verhindert.

Da ich eine Prüfung der antiseptischen Eigenschaft des Chinin vorhatte, so schien es mir geboten, auch das Eucalyptol einer solchen zu unterwerfen. Die dahin bezüglichen Versuche theile ich vor denen mit Chinin mit, da sich das Eucalyptol, als ätherisches Oel, dem Thymol, Carvol etc. ganz natürlich anreiht.

Wie viel Eucalyptol verhindert Bakterienentwicklung?

Versuche I.

vom 12. bis zum 20. September 1874.

Eucalyptollösung 25proc., alkoholisch. Infection um + 12 h. 40′ mit je 3 Tropfen Tabacksinfus.

---

*) Ueber die Wirkung von Eucalyptus globulus. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. XIII. 1874. S. 638 u. ff.

Digitized by Google

No.	Gehalt an Eucalyptol in Gew.-pCt.	Wann Trübung zuerst beobachtet wurde.	Grad derselben.	Grad derselben am letzten Versuchstage.	Wann dieser erreicht wurde.
1	0,05	nach 36 Std.	trübe.	stark trübe.	nach 3½ Tag.
2	0,10	nach 3½ Tag.	stark trübe.		
3	0,15	bleibt vollständig klar.			

Bei Gegenwart von 0,15 pCt. Eucalyptol war Bakterienentwicklung ausgeblieben.

Versuche II.

vom 26. September bis zum 7. October 1874.

Eucalyptollösung 25procentig (Gewichtsprocente), alkoholisch. Infection um + 2 h. 30′ mit je 5 Tropfen Tabacksinfus.

No.	Gehalt an Eucalyptol in pCt.	Wann Trübung zuerst beobachtet wurde.	Grad derselben.	Grad derselben am letzten Versuchstage.	Wann dieser erreicht wurde.
1	0	nach 34 Std.	trübe.	milchig.	nach 3½ Tag.
2—2‴	0,05	nach 4½ Tag.	stark trübe.	milchig.	nach 6½ Tag.
3—3‴	0,10			undurchsichtig	
4—4‴	0,15	bleiben vollständig klar.			
5—5‴	0,20				

NB. In No. 2—2‴ und 3—3‴ trat erst Trübung ein, nachdem die Infection am 30. September wiederholt worden war.

In allen 4 Versuchsreihen war wiederum die Bakterienentwicklung bei Gegenwart von 0,15 pCt. Eucalyptol ausgeblieben.

Versuche III.

vom 2. bis zum 9. October 1874.

Eucalyptollösung wie oben. Infection um + 3 h. 40′ mit je 3 Tropfen Tabacksinfus.

No.	Gehalt an Eucalyptol in pCt.	Wann Trübung zuerst beobachtet wurde.	Grad derselben.	Grad derselben am letzten Versuchstage.	Wann dieser erreicht wurde.
1	0	nach 17 Std.	undurchsichtig.	milchig.	nach 41 Std.
2 u. 2′	0,05		leicht trübe.		
3 u. 3′	0,10	nach 2½ Tag.	leicht trübe.	milchig.	nach 6½ Tag.
4 u. 4′	0,15	bleiben vollständig klar.			

0,15 pCt. Eucalyptol verhinderten Bakterienentwicklung, 0,1 pCt. hielt sie um 2 Tage auf.

Digitized by Google

Wie das übereinstimmende Resultat aller 7 Versuchsreihen lehrt, genügt ein Zusatz von 0,15 pCt. Eucalyptol, um in der von mir benutzten Nährflüssigkeit Bakterienentwicklung gänzlich zu verhindern.

N.

Verhalten des salzsauren Chinins zu Bakterien.

In seiner Abhandlung: „Experimentelle Untersuchungen über das Wesen der Chininwirkung", Berlin 1868, theilt Binz zunächst eine Reihe theils eigener, theils fremder Versuche mit, die die Aufgabe haben, die fäulniss- und gährungswidrige Wirkung des Chinins zu beleuchten.

Ausgehend von der Voraussetzung, dass die Reaction der in der nämlichen Jauche entstandenen Protozoën in den hauptsächlichsten Beziehungen zu antiseptischen Agentien keine wesentlichen Abweichungen von einem allgemeinen Gesetz darbieten könne, experimentirt er zunächst mit den Paramecien und Colpoden der Heuaufgüsse. Er findet, dass diese bei einem Zusatz von 0,125 pCt. Chinin zur Jauche sofort, bei 0,05 pCt. in einigen Minuten, bei 0,005 pCt. in einigen Stunden sterben. Salicin, Morphin, Strychnin, Zink- und Kupfervitriol, Chlorzink und selbst Kreosot stehen dem Chinin in dieser Beziehung weit nach. Ganz ähnlich den Paramecien verhalten sich die kleineren Organismen, Vibrionen, Spirillen und Bakterien gegen die genannten Stoffe. Am hartnäckigsten widerstehen die punktförmigen Monaden (Mikrococcen Hallier's); ihre tänzelnde Bewegung wird durch Chinin nicht gehemmt, jedoch gewahrt man bei nicht zu starker Verdünnung entschieden ein Hemmen ihrer Weiterentwicklung.

Weiter theilt Binz Versuche mit, die er zum Theil in Gemeinschaft mit Dr. Herbst zur Prüfung des Einflusses des Chinins auf septische und zymotische Processe angestellt hat. Mehl der Leguminosen, mit Wasser übergossen und der Sommerhitze ausgesetzt, beginnt bei Chininzusatz nur sehr schwach zu faulen. Bei 0,6 pCt. Chinin entstehen nur ganz verkümmerte Ansätze zur Vibrionenbildung, und bei 0,2 pCt. nur sehr unentwickelte Bakterien und eben solche Hefezellen. Penicillium glaucum kommt bei ähnlichen Verhältnissen gar nicht, oder nur sehr verkümmert zum Vorschein. — Aehnliche Versuche, von Gieseler und Hallier angestellt, führten zu annähernd demselben Resultat. Nach Gieseler (Langenbeck's Archiv IV. S. 550 u. ff.) wird frisches Muskelfleisch zur Sommerzeit von einer etwa

Digitized by Google

0,8proc. Lösung von Chinin sulph. mit etwas Acid. sulph., oder von einer 0,2procentigen Lösung des reinen Alkaloids bis zum Eintrocknen unverändert erhalten. — Hallier (Das Cholera-Contagium. Botan. Untersuchungen. 1867. S. 29) versetzte ein Gemenge von 3i Fleisch, gr. ii Chinin. sulph. acidul., 3i Wasser, 3ii Stärkekleister mit 20 Tropfen Cholerastuhl. Das Gemenge enthielt ca. 0,77 pCt. Chinin. Nach längerer Zeit, während welcher es beständig einer Temperatur von 25—30° R. ausgesetzt war, hatten sich in ihm nur wenig Mikro- und Arthrococcen gebildet.

Endlich prüfte Binz den Einfluss des Chinins auf die Buttersäuregährung. Bei einem Zusatz von 0,3 pCt. Chinin zu einem Gemenge von 45 Milch, 45 Wasser, 60 Traubenzucker und 30 Schlämmkreide bleibt CO_2- und Vibrionenbildung aus, bei 0,28 pCt. Chinin werden innerhalb 10 Tagen nur 10,5 C.-C. CO_2 producirt, im Controllgefäss aber 743 C.-C.

Borchfontaine findet, dass Chinin. sulph. in einer Verdünnung von 1 ‰ weder vorhandene Bakterien zerstört, noch ihre Entwicklung hintanhält.

Meine eigenen Versuche beschränken sich darauf, zu prüfen, wie viel Chininum muriaticum Bakterienentwicklung verhindert.

Versuche I.

vom 2. bis zum 4. August 1874.

Um einer all zu starken Verdünnung der Nährflüssigkeit zu entgehen, versuchte ich es, mir eine Lösung von Chinin in Nährflüssigkeit zu bereiten. Zu diesem Zweck that ich zu 98,5 C.-C. Nährfl. 1,5 Grm. Chinin. muriat. Trotz anhaltenden Erhitzens löste sich nur der kleinste Theil der Chininkrystalle. Ich that somit ein Gemenge von ungelöstem Chinin und Nährflüssigkeit in die Opodeldocgläser. In allen blieb Chinin ungelöst. Infection um + 3 h. 30' mit bakterienhaltiger Nährflüssigkeit.

No.	Gehalt an Chinin. in pCt.	Wann Trübung zuerst beobachtet wurde.	Grad derselben.	Grad derselben am letzten Versuchstage.	Wann dieser erreicht wurde.
1	0	nach 19 Std.	stark trübe.	undurchsicht.	nach 36 Std.
2	0,03		leicht trübe.		
3	0,15				
4	0,30				
5	0,45				
6	0,60				

Die mikroskopische Untersuchung ergab, dass die Chininkrystalle von kleinsten Stäbchenbakterien dicht umlagert waren.

Digitized by Google

Ein Rest des zum Versuch verwandten Gemenges von Chinin und Nährflüssigkeit war am 3. Tage vollständig verschimmelt.

Wie aus dieser Versuchsreihe hervorgeht, haben 0,6 pCt. Chinin, wenn sie der Nährflüssigkeit ungelöst beigemengt sind, durchaus keinen Einfluss auf Bakterienentwicklung. — Bemerkenswerth ist, dass sich die Bakterien gerade die ausgeschiedenen Chininkrystalle zu ihrem Sammelplatz erwählt hatten; bei Krystallen von phosphorsaurer Ammoniak-Magnesia, wie sie sich aus Cohn'scher Nährflüssigkeit ausscheiden, habe ich Aehnliches nie bemerken können.

Versuche II.
vom 13. bis zum 21. August 1874.

Benutzt wurde eine neutrale Lösung von Chinin. muriat. in destillirtem Wasser. Das Chinin, 1,5 pCt., löst sich im Wasser leicht und schnell. Infection um + 4 h. mit je 5 Tropfen bakterienhaltiger Nährflüssigkeit.

In No. 4—7 haben sich mehr weniger Chininkrystalle ausgeschieden.

No.	Gehalt an Chinin in pCt.	Wann Trübung zuerst beobachtet wurde.	Grad derselben.	Grad derselben am letzten Versuchstage.	Wann dieser erreicht wurde.
1	0	nach 17 Std.	leicht trübe.	undurchsicht.	nach 41 Std.
2	0,03			trübe.	"
3	0,15				"
4	0,30			leicht trübe.	nach 17 Std.
5	0,45				
6	0,60				
7	0,77				

Die mikroskopische Untersuchung ergab, dass die Chininkrystalle am Boden der Gefässe 5—7 von Mikrococcoskolonien dicht umlagert werden.

In dieser Versuchsreihe trat in den Gläsern, die 0,3 pCt. Chinin und mehr theils in Lösung, theils in Substanz enthielten, nur schwache Bakterienentwicklung auf, doch blieb sie selbst bei 0,77 pCt. nicht ganz aus. 0,03 und 0,15 pCt. hatten den Eintritt starker Trübung etwas hinausgeschoben, auch liessen sie diese nicht zu der Höhe kommen, die sie im Controllglase schon nach 41 Stunden erreicht hatte. — Eine hemmende Wirkung des Chinins, sobald etwas von ihm in Lösung bleibt, ist also nicht zu verkennen.

Versuche III.
vom 30. August bis zum 14. September 1874.

Benutzt wurde eine neutrale etwas erwärmte Lösung von Chinin. mur. in Aq. dest. Infection um 12 h. Mittags mit je 3 Tropfen Tabacksinfus.

Digitized by Google

No.	Gehalt an Chinin in pCt.	Wann Trübung zuerst beobachtet wurde.	Grad derselben.	Grad derselben am letzten Versuchstage.	Wann dieser erreicht wurde.
1	0	nach 21. Std.	stark trübe.	milchig.	nach 45 Std.
2	0,4		verdächtig.	klar.	nach 5½ Tag.
3	0,8	nach 3½ Tag.	verdächtig.	klar.	nach 4½ Tag.
4	1,6		leicht trübe.	trübe.	nach 4½ Tag.
5	2,0	bleibt vollständig klar.			

In No. 2—5 hatten sich Chininkrystalle ausgeschieden.

Noch deutlicher als in der vorigen Versuchsreihe tritt in der vorliegenden die hemmende Wirkung des Chinins auf, auch wenn nur der kleinste Theil desselben in Lösung. — Im Glase No. 2, mit 0,4 pCt. Chinin, wird die Trübung am 5. Tage eben deutlich, dann verschwindet sie auch schon und die jungen Bakterien sinken zu Boden. Ob im Glase mit 0,8 pCt. Chinin Bakterienentwicklung überhaupt stattgefunden, ist fraglich; nur an einem Tage, am 4., erscheint No. 3 verdächtig, sonst ist sie vollständig klar. Merkwürdig ist, dass im Glase mit 1,6 pCt. Chinin eine nicht ganz unbedeutende Bakterienentwicklung stattgefunden; es werden sogar einige Bläschen CO_2 producirt. Es geht daraus hervor, dass im Glase No. 4 aus unbekannten Gründen verhältnissmässig mehr Chinin ausgeschieden worden, als in den Gläsern No. 2 und 3, dass die Flüssigkeit in No. 4 nicht, wie man doch erwarten sollte, die grösstmögliche Portion Chinin aufgenommen. — Bei 2 pCt. bleibt Bakterienentwicklung ganz aus.

Versuche IV.

vom 30. August bis zum 9. September 1874.

Benutzt wurde eine saure Lösung von 4 pCt. Chinin. muriat. (auf 25 C.-C. Aq. gtt.x Acid. muriat. dil.). Infection um 12 h. Mittags mit je 3 Tropfen Tabacksinfus.

No.	Gehalt an Chinin in pCt.	Wann Trübung zuerst beobachtet wurde.	Grad derselben.	Grad derselben am letzten Versuchstage.	Wann dieser erreicht wurde.
1	0	nach 21 Std.	stark trübe.	milchig.	nach 45 Std.
2	0,16		beginnende Trübg.	durchschein.	nach 2½ Tag.
3	0,32	nach 45 Std.	verdächtig.	beg. Trübung.	nach 3½ Tag.
4	0,64	nach 21 Std.	verdächtig.	stark trübe.	nach 2½ Tag.
5	0,80	nach 45 Std.	trübe.	durchschein.	nach 9 Tagen.

Digitized by Google

In No. 2—5 hatten sich mehr weniger Chininkrystalle ausgeschieden. Diese waren in No. 5 von wohlausgebildeten Stäbchenbakterien dicht umlagert.

0,32 pCt. Chinin in saurer Lösung, von denen der grösste Theil gelöst geblieben war, hatten in dieser Versuchsreihe nur eine äusserst spärliche Bakterienentwicklung zu Stande kommen lassen, während die Gegenwart von 0,6 und 0,8 pCt. theils in Substanz, theils in Lösung, die Trübung wohl etwas verzögerte, sonst aber keinen sehr grossen Einfluss auf sie ausübte.

Versuche V.

vom 10. bis zum 21. October 1874.

Benutzt wurde eine neutrale Lösung von 4 pCt. Chinin. muriat. in Wasser. Infection um + 3 h. 15′ mit je 3 Tropfen Tabacksinfus

No.	Gehalt an Chinin in pCt.	Wann Trübung zuerst beobachtet wurde.	Grad derselben.	Grad derselben am letzten Versuchstage.	Wann dieser erreicht wurde.
1	0	nach 41 Std.	milchig.	milchig.	nach 41 Std.
2	0,2		verdächtig.	verschimmelt.	
3	0,4	bleibt vollständig klar.			
4	0,8	nach 2½ Tag.	leicht trübe.	durchschein.	nach 4½ Tag.
5	1,6	„	stark trübe.	milchig.	nach 4½ Tag.
6	2,0	bleibt vollständig klar.			

In No. 4—6 haben sich Chininkrystalle abgeschieden.

Bei Gegenwart von 0,4 pCt. Chinin in Lösung und 2 pCt. theils in Lösung, theils ungelöst, war in dieser Versuchsreihe Bakterienentwicklung gänzlich ausgeblieben. In No. 5, das 1,6 pCt. Chinin enthielt, war die Bakterienentwicklung eine stärkere, als in No. 4 mit 0,8 pCt., offenbar, weil in No. 4 mehr in Lösung geblieben, als in No. 5.

Ueberblicken wir das Resultat aller Versuche. Ohne Zweifel geht aus diesen als Erstes hervor, dass es, damit das Chinin seine antiseptische Wirkung entfalte, nothwendig ist, dass dieses in Lösung bleibe. In der ersten Versuchsreihe, in der höchstens Spuren von Chinin in den einzelnen Gläsern gelöst sein konnten, trat rasch milchige Trübung ein; in den anderen Versuchsreihen werden alle Gläser, in denen Chininausscheidung stattgefunden, bis zu einer gewissen Grenze stark trübe. Bei 2 pCt. Chinin ist das nicht mehr der Fall. Ein deutlicher Beweis, wie wenig schädlich Chinin in Substanz den Bakterien ist, ist der Um-

Digitized by Google

stand, dass diese sich gerade die Chininkrystalle mit Vorliebe zu ihren Sammelplätzen erwählt hatten. Diese erscheinen von zierlichen Stäbchen dicht besetzt, und mitunter konnte ich mich kaum des Eindrucks erwehren, dass die Krystalle verdickt seien.

In Lösung ist das Chinin ein Antisepticum, das die Carbolsäure etwas zu übertreffen scheint. Zwischen 0,3 und 0,5 pCt. scheint die Menge zu liegen, die in der von mir benutzten Nährflüssigkeit Bakterienentwicklung verhindert.

O.

Verhalten des Alkohols zu Bakterien.

Eines der in der Wissenschaft wohl am häufigsten angewandten fäulnisswidrigen Mittel ist der Alkohol, doch ist bekannt, dass er nicht gar zu verdünnt sein darf, um die fäulnisswidrige Eigenschaft zu behalten.

Zu ermitteln, in welcher Verdünnung er noch parasiticide Wirkung hat, das ist die Aufgabe der folgenden Versuchsreihen.

Erste Versuchsgruppe.

Wie viel Alkohol verhindert Bakterienentwicklung?

Versuche I.
vom 26. bis zum 28. Juni 1874.

Der Procentgehalt an Alkohol ist auf absoluten Alkohol berechnet worden. Infection um + 7 h. mit je 4 Tropfen bakterienhaltiger Nährflüssigkeit.

No.	Gehalt an Alkohol in Vol.-pCt.	Wann Trübung zuerst beobachtet wurde.	Grad derselben.	Grad derselben am letzten Versuchstage.	Wann dieser erreicht wurde.
1	0	nach 21 Std.	undurchsichtig.	undurchsicht.	nach 21 Std.
2–2″	1,83		leicht trübe, 5—5″ am schwächsten.	trübe, Alkoholgeruch vollständig geschwunden.	nach 36 Std.
3—3″	2,28				
4—4″	2,74				
5—5″	3,20				

Mittelst des Geisler'schen Vaporimeters überzeugte ich mich, dass nur noch Spuren von Alkohol in den einzelnen Gläsern vorhanden waren.

3,2 pCt. Alkohol hatten in dieser Versuchsreihe Bakterienentwicklung nicht verhindert, wohl aber etwas verzögert.

Da ich den negativen Erfolg der Versuche der raschen Verdunstung des Alkohols zuschrieb, entschloss ich mich, die folgenden Versuche mit Quecksilberverschluss anzustellen.

Digitized by Google

Versuche II.
vom 1. bis zum 5. Juli 1874.

Kochfläschchen werden etwa bis zur Hälfte mit Quecksilber, dann mit je 20 C.-C. Nährflüssigkeit und Alkohol gefüllt, mit je 3 Tropfen bakterienhaltiger Nährflüssigkeit inficirt und umgekehrt in eine Quecksilber enthaltende pneumatische Wanne getaucht. Ueber dem Flüssigkeitsspiegel in den Kochflaschen befinden sich etwa 40—50 C.-C. atmosphärischer Luft.

Die Kochflaschen enthalten: 0, — 1, — 2, — 3, — 4, — 5, — 6, — 7, — und 10 pCt. absoluten Alkohols.

Bis zum 5. Juli waren No. 1 uud 2 (0 und 1 pCt. Alkohol) verschimmelt, alle anderen Nummern schimmel- und bakterienfrei. — Eine Prüfung mit dem Geisler'schen Vaporimeter ergab, dass nur Spuren von Alkohol in die über der Flüssigkeit befindliche Luft verdunstet sind. Die Züchtungsgefässe hatten bei Zimmertemperatur gestanden.

Die Gegenwart von 2 pCt. absolutem Alkohol hatte genügt, um jede Bakterienentwicklung zu unterdrücken.

Versuche III.
vom 5. bis zum 15. Juli 1874.

Anordnung der Versuchsreihe wie oben, nur dass das Quecksilber vorher durch anhaltendes Erhitzen auf 100° C. desinficirt wurde. Infection um — 11 h. mit je 2 Tropfen bakterienhaltiger Nährflüssigkeit. Die Züchtungsflaschen bleiben der Zimmertemperatur ausgesetzt.

No.	Gehalt an Alkohol in Vol.-pCt.	Wann Trübung zuerst beobachtet wurde.	Grad derselben.	Grad derselben am letzten Versuchstage.	Wann dieser erreicht wurde.
1	0	nach 2½ Tag.	stark trübe.	undurchsichtig	nach 3½ Tag.
2	0,5	nach 5½ Tag.	beg. Trübung.	stark trübe.	nach 9½ Tag.
3	1,0		verdächtig.		
4	1,5				
5	2,0	bleibt vollständig klar.			

Vom Alkohol waren nur Spuren verdunstet.

2 pCt. absoluten Alkohols hatte Bakterienentwicklung verhindert.

Wie es, nach diesen 3 Versuchsreihen zu urtheilen, scheint, verhindert die Gegenwart von 2 pCt. absolutem Alkohol in der von mir benutzten Nährflüssigkeit Bakterienentwicklung, NB. wenn Verdunstung des Alkohols ausgeschlossen wird.

Zweite Versuchsgruppe.

Wie viel Alkohol vernichtet das Fortpflanzungsvermögen der Bakterien?

Digitized by Google

Versuche IV.

Am 17. October 1874 werden 5 Opodeldocgläser mit Nährflüssigkeit gefüllt, mit je 2 Tropfen Tabacksinfus inficirt und in den Brutofen gestellt.

Am 19. October No. 1—5 undurchsichtig. Um — 10 h. 45′ Zusatz von 90,5° Alkohol. Es enthalten:

No.	1:50	C.-C.	Nährfl.	+	0	C.-C.	Alkohol	= 0,000	C.-C.	Alk. abs.	= 0	pCt.
„	2:50	„	„	+	1	„	„	= 0,905	„	„	= 1,74	„
„	3:50	„	„	+	5	„	„	= 4,525	„	„	= 8,23	„
„	4:50	„	„	+	10	„	„	= 9,050	„	„	= 15,08	„
„	5:50	„	„	+	15	„	„	=13,575	„	„	= 20,88	„

Von 12 h. 10′—12 h. 25′ Nachm. erste Transplantation Reagenzgl. α—ε inficirt aus No. 5—1.

Am 20. October sind ε und δ durchscheinend, γ und β stark trübe, α trübe.

Am 21. October zweite Transplantation. Reagenzgl. α'—γ' inficirt aus No. 5—3.

Bis zum 26. October sind α'—γ' vollständig klar geblieben.

Wie aus dieser Versuchsreihe hervorgeht, sind selbst 20,88 pCt. absoluten Alkohols nicht im Stande, die Fortpflanzungfähigkeit der Bakterien im Laufe von 1 Stunde und 25 Min. zu vernichten. Eine Art Betäubung hatten sie bewirkt, denn Reagenzglas α (inficirt aus No. 5) und ε (inficirt aus No. 1) boten einen deutlichen Unterschied im Grade der Trübung.

Nach längerer Berührung mit schon 8,23 pCt. Alkohol waren die Bakterien, wie die zweite Transplantation beweist, fortpflanzungsunfähig.

Versuche V.

Am 22. October 1874 werden 5 Opodeldocgläser mit Nährflüssigkeit gefüllt, mit je 2 Tropfen Tabacksinfus inficirt und in den Brutofen gestellt.

Am 24. October No. 1—5 milchig. Um — 9 h. 30′ Zusatz von Alkohol (90,5 °). Es enthalten:

No.	1:50	C.-C.	Nährfl.	+	0	C.-C.	Alkoh.	= 0	C.-C.	Alkoh. abs.	= 0	pCt.
„	2:50	„	„	+	10	„	„	= 9,050	„	„	= 15,08	„
„	3:50	„	„	+	15	„	„	= 13,575	„	„	= 20,88	„
„	4:50	„	„	+	20	„	„	= 18,100	„	„	= 25,86	„
„	5:50	„	„	+	25	„	„	= 22,625	„	„	= 30,17	„

Von — 10 h. 55′ bis — 11 h. 15′ wird transplantirt. Reagenzgläser α—ε inficirt aus No. 5—1.

ε ist am 25. October milchig, δ—α klar. Am 29. October erscheint δ stark, γ leicht trübe. α und β bleiben bis zum 1. November vollständig klar.

25,86 pCt. absoluten Alkohols hatten, wie aus der Transplantation hervorgeht, die Fortpflanzungsfähigkeit der Bakterien im

Digitized by Google

Laufe von 1½ Stunden vollständig vernichtet, 15 und 20 pCt. hatten nur betäubt, und zwar in nicht unbedeutendem Grade.

Versuche VI.

Am 30. October 1874 werden 8 Opodeldocgläser mit Nährflüssigkeit gefüllt, mit je 2 Tropfen Tabacksinfus inficirt und in den Brutofen gestellt.

Am 1. November sind sie undurchsichtig. Zusatz von Alkohol (95 %) um — 9 h. 35′. Es enthalten:

No. 1	: 50	C.-C.	Nährfl.	+ 8	C.-C.	Alkoh.	= 7,60	C.-C.	Alkoh. abs.	= 13,10 pCt.
„ 2 u. 2′	: 50	„	„	+ 10	„	„	= 9,50	„	„	= 15,83 „
„ 3 u. 3′	: 50	„	„	+ 12	„	„	= 11,40	„	„	= 18,39 „
„ 4 u. 4′	: 50	„	„	+ 15	„	„	= 14,25	„	„	= 21,92 „
„ 5	: 50	„	„	+ 20	„	„	= 19,00	„	„	= 27,14 „

Von — 11 h. 50′ bis + 12 h. 10′, resp. + 12 h. 10′ bis + 12 h. 20′ wird transplantirt. α—ε resp. β'—δ' inficirt aus No. 5—1, resp. 4′—2′.

Am 2. November α—γ klar, δ und ε stark trübe, β' und γ' klar, δ' stark trübe.

Am 3. November α und β klar, γ leicht trübe, δ und ε durchscheinend. — β' und γ' klar, δ' durchscheinend.

Am 5. November α und β klar, γ—ε milchig, β' und γ' klar, δ' milchig.

Dass wir in beiden Reihen der Versuche VI keine vollständige Uebereinstimmung finden, darf uns nicht Wunder nehmen, wenn wir die Erfahrung, die in Versuch IV gemacht wurde, berücksichtigen. Dort hatten schon 8,23 pCt. Alkoh. abs. auf das Fortpflanzungsvermögen vernichtend gewirkt, aber erst nach längerer Einwirkung. Hier hatten nun 18,39 pCt. Alkoh. abs. auf die Bakterien im Glase No. 3′ wenn auch nicht viel, so doch immerhin länger eingewirkt, als dieselbe Menge auf die Bakterien in No. 3. Eine Betäubung letzterer ist ja auch deutlich. Erst am 3. Tage nach der Transplantation wird Reagenzglas γ leicht trübe gefunden, zu einer Zeit, in der die Trübung in δ und ε schon einen hohen Grad erreicht hatte.

In beiden Reihen hatten 21,92 pCt. absoluten Alkohols die Fortpflanzungsfähigkeit der mit ihnen in Berührung kommenden Bakterien im Laufe von etwas mehr als 2 Stunden vernichtet.

Uebereinstimmend beweisen alle Versuchsreihen der zweiten Gruppe, dass die Fortpflanzungsfähigkeit von Bakterien in der von mir gewählten Nährflüssigkeit von 22 pCt. absolutem Alkohol (in runder Zahl) im Laufe einiger Stunden vernichtet wird. — Der Alkohol aber ist ein langsam wirkendes Gift. Lässt man ihn längere Zeit mit den zu vergiftenden Bakterien in Berührung, so genügt weniger als die Hälfte der oben genannten Quantität.

Digitized by Google

Die nun folgenden Versuche sind mit alten, längst in der Praxis vielfach bewährten Stoffen angestellt worden, die zur Klasse der sog. chemisch wirkenden Desinfectionsmittel — im Gegensatz zu den parasiticiden — gezählt werden. — In wie weit den gebräuchlichsten von ihnen parasiticide Eigenschaft zugeschrieben werden darf, soll das Folgende zeigen.

P.

Verhalten des Sublimats zu Bakterien.

Die folgenden Versuche mussten sich darauf beschränken, die kleinste Bakterienentwicklung hemmende Quantität des Sublimats zu suchen. Leider wurde diese nicht gefunden.

Versuche I.

Am 7. September 1874. Sublimatlösung 5 pCt., wässrig. Infection um + 4 h. 40′ mit je 5 Tropfen Tabacksinfus.

Die Gläser enthalten 0, 0,25, 0,5, 1 und 2 pCt. Sublimat. Sofort nach Zusatz der Nährflüssigkeit entsteht in No. 2—5 ein voluminöser Niederschlag, der sich theils senkt, theils suspendirt bleibt. Die Flüssigkeit nimmt eine graugelbe Farbe an.

Bis zum 16. September bleiben No. 2—5 bakterienfrei, während No. 1 schon lange milchig.

Die Gegenwart von 0,25 pCt. Sublimat hatte Bakterienentwicklung verhindert.

Versuche II.
vom 10. bis zum 21. October 1874.

Sublimatlösung 5procentig. Infection um + 3 h. 15′ mit je 3 Tropfen Tabacksinfus. Es enthalten:

No. 1	: 0	pCt.	Sublimat.
„ 2—2‴	: 0,05	„	„
„ 3—3‴	: 0,10	„	„
„ 4—4‴	: 0,25	„	„
„ 5—5‴	: 0,50	„	„

Während No. 1 schon am 12. October milchig, hat sich in No. 2—5, 2′—5′ u. s. w. bis zum 21. October ganz allmählich leichte Trübung eingestellt. Am stärksten ist diese in den No. 5—5‴, am schwächsten in No. 2—2‴. Bakterien können in No. 2—2‴ u. s. w. nicht gefunden werden; die Trübung rührt von Krystallen her.

0,05 pCt. Sublimat hatten somit in dieser Versuchsreihe Bakterienentwicklung verhindert.

Versuche III.
vom 19. bis zum 26. October 1874.

Sublimatlösung wie oben. Infection um + 1 h. mit je 5 Tropfen Tabacksinfus.

Digitized by Google

No. 1	enthält	0	pCt.	Sublimat.
„ 2—2′	„	0,005	„	„
„ 3—3′	„	0,010	„	„
„ 4—4′	„	0,020	„	„
„ 5—5′	„	0,040	„	„
„ 6—6′	„	0,050	„	„

No. 1 ist am 21. October undurchsichtig, alle anderen Gläser bleiben klar.

Auch bei der geringen Menge von 0,05 pCt. Sublimat kann, wie diese Versuchsreihen lehren, Bakterienentwicklung in der von mir benutzten Nährflüssigkeit nicht zu Stande kommen. Das Sublimat übertrifft somit weit alle die bis jetzt geprüften Antiseptica.

Aeussere Umstände zwangen mich, die Versuche mit Sublimat hier abzubrechen.

Q.

Verhalten des Kupfervitriols zu Bakterien.

Wie viel Kupfervitriol verhindert Bakterienentwicklung?

Versuche I.

vom 7. bis zum 17. September 1874.

Benutzt wurde eine wässrige Lösung von 10 pCt. Cuprum sulph. Infection um + 4 h. 40′ mit je 5 Tropfen Tabacksinfus.

No.	Gehalt an Cupr. sulph. in pCt.	Wann Trübung zuerst beobachtet wurde.	Grad derselben.	Grad derselben am letzten Versuchstage.	Wann dieser erreicht wurde.
1	0	nach 32 Std.	stark trübe.	milchig.	nach 2½ Tag.
2	0,5		verdächtig.	stark trübe.	nach 10 Tagen.
3	1,0	bleiben vollständig klar.			
4	2,0				
5	4,0				

Sofort nach Zusatz der Nährflüssigkeit entsteht in No. 3—5 ein smaragdgrüner Niederschlag, der, wie ich mich später durch Analyse überzeugte, hauptsächlich aus weinsaurem Kupfer bestand. Die Flüssigkeit in allen Gläsern ist mehr weniger grün, doch vollständig klar.

Die Versuchsreihe ergibt, dass 1 pCt. Cuprum sulphuricum genügt, um die Bakterienentwicklnng hintanzuhalten. Bei Gegenwart von 0,5 pCt. begann die deutliche Trübung erst am 3. Tage, und nahm langsam zu.

Versuche II.

vom 10. bis zum 22. October 1874.

Kupferlösung wie oben. Infection um + 3 h. 15′ mit je 3 Tropfen Tabacksinfus.

Digitized by Google

No.	Gehalt an Cupr. sulph. in pCt.	Wann Trübung zuerst beobachtet wurde.	Grad derselben.	Grad derselben am letzten Versuchstage.	Wann dieser erreicht wurde.
1	—	nach 2½ Tag.	milchig.	milchig.	nach 2½ Tag.
2—2‴	0,05	nach 8 Tag.	trübe.	durchschein.	nach 10 Tag.
3—3‴	0,10		verdächtig.	trübe.	
4—4‴	0,15	bleiben vollständig klar.			
5—5‴	0,20				

Nur in den No. 5, 5′, 5″ und 5‴ scheiden sich einige Krystalle ab.

Noch deutlicher als in der vorigen Versuchsreihe tritt hier die die Bakterienentwicklung verlangsamende Wirkung von 0,25 und 0,5 Cuprum sulphuricum auf. In allen 4 Reihen hatten 0,75 pCt. jede Organismenbildung gehemmt.

Das gut übereinstimmende Resultat der vorstehenden 5 Versuchsreihen beweist, dass 0,75 pCt. Kupfervitriol jede Bakterienentwicklung in der von mir benutzten Nährflüssigkeit verhindern.

R.

Verhalten des Zinkvitriols zu Bakterien.

Wie viel Zinkvitriol verhindert Bakterienentwicklung?

Versuche I.
vom 7. bis zum 17. September 1874.

Benutzt wurde eine 10proc. wässrige Lösung von Zincum sulphuricum. Infection um + 4 h. mit je 5 Tropfen Tabacksinfus.

No.	Gehalt an Zinc. sulph. in pCt.	Wann Trübung zuerst beobachtet wurde.	Grad derselben.	Grad derselben am letzten Versuchstage.	Wann dieser erreicht wurde.
1	0	nach 18 Std.	stark trübe.	milchig.	nach 42 Std.
2	0,5				
3	1,0	nach 42 Std.	stark trübe.	milchig.	nach 6 Tagen.
4	2,0	bleiben vollständig klar.			
5	4,0				

In No. 2—5 bildet sich sofort nach Zusatz der Nährflüssigkeit ein voluminöser Niederschlag, der sich aber rasch senkt, und die Flüssigkeit vollständig klar lässt.

2 pCt. Zincum sulphuricum hatten in dieser Versuchsreihe Bakterienentwicklung verhindert; 1 pCt. hatte sie um etwa 24 Stunden aufgehalten; ein Einfluss der 0,5 pCt. in No. 2 war nicht zu bemerken.

Digitized by Google

Versuche II.
vom 14. bis zum 21. October 1874.

Zinkvitriollösung wie oben. Infection um + 2 h. 40′ mit je 2 Tropfen Tabacksinfus.

No.	Gehalt an Zinc. sulph. in pCt.	Wann Trübung zuerst beobachtet wurde.	Grad derselben.	Grad derselben am letzten Versuchstage.	Wann dieser erreicht wurde.
1	0	nach 18 Std.	durchscheinend.	milchig.	nach 42 Std.
2—2‴	0,5		leicht trübe.	„	nach 3½ Tag.
3—3‴	1,0	nach 42 Std.	„	stark trübe.	„
4—4‴	1,5	nach 3½ Tag.	„	trübe.	nach 7 Tagen.
5—5‴	2,0	bleiben vollständig klar.			

Sofort nach Zusatz der Nährflüssigkeit entsteht in allen Gläsern (excl. No. 1) ein voluminöser Niederschlag.

Schon in No. 2—2‴, die 0,5 pCt. Zincum sulphuricum enthalten, kann in diesen Versuchsreihen eine Verzögerung der Organismenbildung constatirt werden, 1 pCt. hält sie, ganz wie in der ersten Versuchsreihe, um etwa 24 Stunden auf. Sehr spät beginnt die Trübung bei 1,5 pCt., bei 2 pCt. bleibt sie aus.

Aus allen Versuchsreihen geht hervor, dass die Gegenwart von 2 pCt. Zinkvitriol Bakterienentwicklung in der von mir benutzten Nährflüssigkeit verhindert.

S.
Verhalten der Schwefelsäure zu Bakterien.

Die Schwefelsäure wird neuerdings von Dr. G. Leube sen. in Ulm angelegentlichst als Desinficienz empfohlen.*) Leube stellt sie an die Spitze aller anderen Desinfectionsmittel, und stützt seine Empfehlung auf die Beobachtung, dass scheusslich stinkende Excremente bei Zusatz von 0,33 . . . pCt. roher Schwefelsäure in 16,5 pCt. Verdünnung fast momentan ihren Geruch vollständig verlieren. Diese Wirkung beruhe darauf, dass die Schwefelsäure „die Bakterien und deren Keime, — die Vermittler und Träger der Fäulniss — fast augenblicklich zerstört, Gestank und jede mögliche schädliche Ausdünstung damit aufhört.“

Die zu den Versuchen verwandte verdünnte Schwefelsäure bereitete ich mir, indem ich zu 83,5 C.-C. Aq. dest. 16,5 Grm. gereinigter concentrirter Säure unter stetem Umrühren allmählich zusetzte. 1 C.-C. der verdünnten Säure enthielt somit 0,165 Grm. Acid. sulph. concentr.

*) „Ein Beitrag zur Desinfectionsfrage und Vorschläge zur Beseitigung menschlicher Abfallstoffe.“ Stuttgart.

Digitized by Google

Erste Versuchsgruppe.

Wie viel Schwefelsäure verhindert Bakterienentwicklung?

Versuche I.

vom 5. bis zum 14. September 1874.

Infection um + 2 h. mit je 2 Tropfen bakterienhaltiger Nährflüssigkeit.

No.	Gehalt an H_2SO_4 in pCt.	Wann Trübung zuerst beobachtet wurde.	Grad derselben.	Grad derselben am letzten Versuchstage	Wann dieser erreicht wurde.
1	0	nach 36 Std.	trübe.	durchschein.	nach 2½ Tag.
2	0,066		leicht trübe.	stark trübe.	nach 2½ Tag.
3	0,132			einzelne Bakteriencolonien an der Oberfläche; sonst klar.	
4	0,264				
5	0,330		verdächtig.		
6	0,660	bleiben vollständig klar.			
7	1,320				
8	2,310				

Bakterienentwicklung war in diesen Versuchen bei 0,66 pCt. conc. Schwefelsäure vollständig ausgeblieben; bei 0,264 und 0,330 pCt. war Massenentwicklung dieser Organismen nicht aufgetreten, namentlich fehlten die kleinsten Bakterienformen und nur Megabacterium nebst wenig Megacoccos (Billroth) war zur Entwicklung gelangt; 0,066 und 0,132 pCt. hatten leicht hemmend gewirkt.

Versuche II.

vom 12. bis zum 20. September 1874.

Infection um + 2 h. 40′ mit je 3 Tropfen Tabacksinfus.

I.

No.	Gehalt an H_2SO_4 in pCt.	Wann Trübung zuerst beobachtet wurde.	Grad derselben.	Grad derselben am letzten Versuchstage.	Wann dieser erreicht wurde.
1	0	nach 18 Std.	stark trübe.	milchig.	nach 2½ Tag.
2	0,165		verdächtig.	stark trübe.	nach 8 Tag.
3	0,330			trübe.	
4	0,495	bleiben vollständig klar.			
5	0,660				
6	0,825				

Digitized by Google

II.

No.	Gehalt an H_2SO_4 in pCt.	Wann Trübung zuerst beobachtet wurde.	Grad derselben.	Grad derselben am letzten Versuchstage.	Wann dieser erreicht wurde.
—	—	—	—	—	—
2′	0,165	nach 42 Std.	trübe.	stark trübe.	nach 8 Tagen.
3′	0,330		verdächtig.	trübe. wenig grosse Bakterien.	
4′	0,495				
5′	0,660	bleiben vollständig klar.			
6′	0,825				

III.

No.	Gehalt an H_2SO_4 in pCt.	Wann Trübung zuerst beobachtet wurde.	Grad derselben.	Grad derselben am letzten Versuchstage.	Wann dieser erreicht wurde.
—	—	—	—	—	—
2″	0,165	nach 42 Std.	verdächtig.	trübe.	nach 8 Tagen.
3″	0,330				
4″	0,495			klar.	
5″	0,660	bleiben vollständig klar.			
6″	0,825				

IV.

No.	Gehalt an H_2SO_4 in pCt.	Wann Trübung zuerst beobachtet wurde.	Grad derselben.	Grad derselben am letzten Versuchstage.	Wann dieser erreicht wurde.
—	—	—	—	—	—
2‴	0,165	nach 18 Std.	beg. Trübung.	stark trübe.	nach 8 Tagen.
3‴	0,330	nach 42 Std.	verdächtig.	trübe. wenig grosse Bakterien.	
4‴	0,495				
5‴	0,660	bleiben vollständig klar.			
6‴	0,825				

Hier wie in der ersten Versuchsreihe hatten 0,66 pCt. conc. Schwefelsäure jede Bakterienentwicklung verhindert. Bei 0,495 pCt. war Massenentwicklung kleinster Bakterien ausgeblieben, und nur wenig Megabacterium und Megacoccos (Billroth) fand sich in der Flüssigkeit.

Aus den übereinstimmenden Resultaten aller Versuchsreihen lässt sich schliessen, dass 0,66 pCt. concentrirter gereinigter

Digitized by Google

Schwefelsäure Bakterienentwicklung in der von mir benutzten Nährflüssigkeit verhindert.

Zweite Versuchsgruppe.

Wie viel Schwefelsäure vernichtet die Fortpflanzungsfähigkeit von Bakterien?

Versuche III.

Am 23. October 1874 werden 5 Opodeldocgläser mit Nährflüssigkeit gefüllt um + 2 h. 25′ mit je 2 Tropfen Tabacksinfus inficirt und in den Brutofen gestellt.

Am 24. October No. 1—5 milchig. Um — 10 h. 40′ Zusatz von Schwefelsäure (16,5 pCt.). Es enthalten:

No. 1	50	C.-C.	Nährfl.	+ 0	C.-C.	Säure	= 0	Grm.	H_2SO_4	= 0	pCt.
„ 2	50	„	„	+ 1	„	„	= 0,165	„	„	= 0,32	„
„ 3	50	„	„	+ 2	„	„	= 0,330	„	„	= 0,62	„
„ 4	50	„	„	+ 3	„	„	= 0,495	„	„	= 0,93	„
„ 5	50	„	„	+ 4	„	„	= 0,660	„	„	= 1,22	„

Von — 11 h. 40′ bis — 11 h. 55′ wird transplantirt. α—ε inficirt aus No. 5—1.

Am 25. October α—γ klar, δ verdächtig, ε milchig.

Am 26. October α—γ klar, δ verdächtig.

Am 27. October α—δ klar.

Am 2. November α—δ klar. Versuch beendet.

Das zweimalige Verdächtigerscheinen des Reagenzglases δ veranlasst mich zu glauben, dass 0,32 pCt. H_2SO_4 nicht genügt hatten, um die Bakterien in No. 2 vollständig fortpflanzungsunfähig zu machen. 0,62 pCt. H_2SO_4 hatten im Laufe einer Stunde die Fortpflanzungsfähigkeit der Bakterien im Glase No. 3 vollständig aufgehoben.

Versuche IV.

Am 28. October 1874 werden 9 milchige Nährflüssigkeit enthaltende Opodeldocgläser um — 9 h. 20′ mit Schwefelsäure (16,5 pCt.) versetzt. Es enthalten:

No. 1	:50	C.-C.	Nährfl.	+ 0	C.-C.	Säure	= 0	Grm.	H_2SO_4	= 0	pCt.
„ 2 u. 2′	:50	„	„	+ 0,5	„	„	= 0,0825	„	„	= 0,165	„
„ 3 u. 3′	:50	„	„	+ 1,0	„	„	= 0,1650	„	„	= 0,320	„
„ 4 u. 4′	:50	„	„	+ 1,5	„	„	= 0,2475	„	„	= 0,480	„
„ 5 u. 5′	:50	„	„	+ 2,0	„	„	= 0,3300	„	„	= 0,620	„

Von — 10 h. 35′ bis — 10 h. 55′ resp. — 11 h. 0′ bis — 11 h. 15′ wird transplantirt. α—ε, resp. α'—δ' inficirt aus No. 5—1 resp. 5′—2′.

Bis zum 2. November haben sich alle Reagenzgläser, bis auf α und α' mehr oder weniger getrübt.

Auch hier hatten 0,62 pCt. concentrirter Schwefelsäure die Fortpflanzungsfähigkeit der Bakterien im Laufe von einer Stunde und einigen Minuten vernichtet.

Digitized by Google

Versuche V.

Am 29. October 1874 werden 5 mit Nährflüssigkeit gefüllte Opodeldocgläser mit je 2 Tropfen Tabacksinfus inficirt, und in den Brutofen gestellt.

Am 31. October No. 1—5 durchscheinend. Um — 9 h. Zusatz von Schwefelsäure (16,5 pCt.). Es enthalten:

No.	1	50	C.-C.	Nährfl.	+	0,5	C.-C.	Säure	=	0,0825	Grm.	H_2SO_4 = 0,165 pCt.
„	2	50	„	„	+	1,0	„	„	=	0,1650	„	„ = 0,320 „
„	3	50	„	„	+	1,5	„	„	=	0,2475	„	„ = 0,480 „
„	4	50	„	„	+	2,0	„	„	=	0,3300	„	„ = 0,620 „
„	5	50	„	„	+	2,5	„	„	=	0,4125	„	„ = 0,786 „

Von — 11 h. 30′ bis — 11 h. 45′ wird transplantirt. Reagenzgläser α—ε inficirt mit je 2 Tropfen aus No. 5—1.

Am 1. November α—δ klar, ε milchig. Am 2. November erscheint auch δ milchig und bis zum 5. November hat auch γ sich schwach getrübt. α und β sind klar geblieben.

Abermals hatten 0,62 pCt. H_2SO_4 die Bakterien im Laufe von 2½ Stunden fortpflanzungsunfähig gemacht. Deutlich trat die lähmende Wirkung kleinerer Mengen hervor: Bakterien mit 0,32 pCt. H_2SO_4 behandelt vermehrten sich langsamer als die aus dem Glase No. 1 mit 0,165 pCt.; 0,48 pCt. hatten das Fortpflanzungsvermögen aufs Aeusserste geschwächt, erst 2mal 24 Stunden nach der Infection trübte sich die Flüssigkeit im Glase γ.

0,62 pCt. concentrirter gereinigter Schwefelsäure vernichten das Fortpflanzungsvermögen von Bakterien, die in der von mir benutzten Nährflüssigkeit gezüchtet worden sind, im Laufe einiger Stunden.

T.

Verhalten der schwefligen Säure zu Bakterien.

Bei der leichten Zersetzlichkeit der schwefligen Säure musste ich mich darauf beschränken, zu prüfen, wie viel schwefliger Säure das Fortpflanzungsvermögen der Bakterien vernichtet. Versuche nach der ersten in der Einleitung erwähnten Richtung hin hätten kein exactes Resultat geliefert.

Vor jeder Versuchsreihe wurde der Gehalt der wässrigen Säure an SO_2 unmittelbar vor dem Zusatz derselben zur Nährflüssigkeit durch Maassanalyse bestimmt.

Versuche I.

Am 22. October 1874 werden 5 Opodeldocgläser mit Nährflüssigkeit gefüllt, um + 2 h. 25′ mit je 2 Tropfen Tabacksinfus inficirt und der Brütung überlassen.

LIBRARY OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA
Digitized by Google

Am 24. October No. 1—5 milchig. Um — 9 h. 20′ wird schweflige Säure von 1,62 pCt.*) zugesetzt, und der Inhalt der Gläser, wie immer, mit einem Glasstab umgerührt. Es enthalten:

No.	1 : 50	C.-C.	Nährfl.	+	0	C.-C.	Säure	= 0	Grm.	SO_2	= 0	pCt.
„	2 : 50	„	„	+	1	„	„	= 0,0162	„	„	= 0,0316	„
„	3 : 50	„	„	+	5	„	„	= 0,0810	„	„	= 0,1473	„
„	4 : 50	„	„	+	10	„	„	= 0,1620	„	„	= 0,2700	„
„	5 : 50	„	„	+	15	„	„	= 0,2430	„	„	= 0,3738	„

Von — 9 h. 40′ bis — 10 h. wird transplantirt. Reagenzgl. α—ε inficirt mit je 2 Tropfen aus No. 5—1.

Bis zum 2. November sind δ und ε milchig geworden. Die Trübung hatte in beiden gleichzeitig begonnen. In α, β und γ ist die Nährflüssigkeit vollständig klar geblieben.

0,15 pCt. SO_2 (in runder Zahl) hatten die Fortpflanzungsfähigkeit der Bakterien im Glase No. 3 in der kurzen Zeit von 20 Minuten vernichtet.

Versuche II.

Am 24. October 1874 werden 10 Opodeldocgläser mit Nährflüssigkeit gefüllt, mit je 2 Tropfen Tabacksinfus inficirt und in den Brutofen gestellt.

Am 26. October No. 1—5 und 1′—5′ milchig. Um — 9 h. 45′ wird schweflige Säure von 1,6 pCt.**) zugesetzt. Es enthalten:

No.	1 u. 1′ : 50	C.-C.	Nährfl.	+	0	C.-C.	Säure	= 0	Grm.	SO_2	= 0	pCt.
„	2 u. 2′ : 50	„	„	+	1	„	„	= 0,016	„	„	= 0,0314	„
„	3 u. 3′ : 50	„	„	+	3	„	„	= 0,048	„	„	= 0,0906	„
„	4 u. 4′ : 50	„	„	+	5	„	„	= 0,080	„	„	= 0,1455	„
„	5 u. 5′ : 50	„	„	+	8	„	„	= 0,128	„	„	= 0,2207	„

Von — 10 h. 45′ bis — 11 h. werden Reagenzgläser α—ε, von — 11 h. bis — 11 h. 15′ Reagenzgläser α'—ε' mit je 2 Tropfen aus No. 5—1 resp. 5′—1′ inficirt.

Am 27. October — 9 h. 45′. α, β, α' und β' klar, in γ beginnt Trübung, γ' trübe, δ, ε, δ' und ε' stark trübe.

α, β, α' und β' bleiben bis zum 2. November klar. — Versuche beendet.

Wie in den vorigen Versuchen hatten 0,1455 pCt. SO_2 die Bakterien in No. 4 und 4′ ihres Fortpflanzungsvermögens beraubt, und zwar im Laufe einer Stunde.

Versuche III.

Am 28. October 1874 werden 4 Opodeldocgläser mit Nährflüssigkeit gefüllt, um + 3 h. 15′ mit je 3 Tropfen bakterienhaltiger Nährflüssigkeit (mit Cohn'scher) inficirt und in den Brutofen gestellt.

---

*) Behufs Analyse werden 50 C.-C. der zu gebrauchenden Säure zu 250 C.-C. verdünnt. Von dieser verdünnten Säure entsprechen 4,95 C.-C. 5 C.-C. einer titrirten Jodlösung. 1 C.-C. Jodlösung = 0,0032 Grm. SO_2.

**) Zu 5 C.-C. Jodlösung verbraucht 5 C.-C. der wie früher verdünnten Säure.

Digitized by Google

Am 30. October No. 1—4 undurchsichtig. Um — 9 h. 35′ Zusatz von 1,6procentiger schwefliger Säure.*) Es enthalten:

No.	1:50	C.-C.	Nährfl.	+	3	C.-C.	Säure	= 0,048	Grm.	SO_2	= 0,0906 pCt.
„	2:50	„	„	+	5	„	„	= 0,080	„	„	= 0,1455 „
„	3:50	„	„	+	8	„	„	= 0,128	„	„	= 0,2207 „
„	4:50	„	„	+	10	„	„	= 0,160	„	„	= 0,2666 „

Von — 11 h. 25′ bis — 11 h. 40′ wird transplantirt. α—δ inficirt aus No. 4—1.

Bis zum 5. November ist die Flüssigkeit in δ milchig geworden; α—γ sind vollständig klar geblieben.

Auch in dieser Versuchsreihe hatten 0,1455 pCt. SO_2 im Laufe von etwa 2 Stunden die Bakterien im Glase No. 2 ihrer Fortpflanzungsfähigkeit beraubt.

0,15 pCt. schwefliger Säure vernichten die Fortpflanzungsfähigkeit von Bakterien, die in der von mir gewählten Nährflüssigkeit gezüchtet worden, im Laufe einiger Stunden.

U.

Verhalten der Salzsäure zu Bakterien.

Die zu den Versuchen verwandte Salzsäure wurde aus gereinigter concentrirter Salzsäure in derselben Weise zubereitet, wie es oben von der Schwefelsäure berichtet worden (vgl. Versuche S.). 1 C.-C. der verdünnten Säure enthielt 0,165 Grm. conc. ClH.

Wie viel Salzsäure verhindert Bakterienentwicklung?

Versuche I.

vom 5. bis zum 14. September 1874.

Infection um + 2 h. mit je 5 Tropfen bakterienhaltiger Nährflüssigkeit.

No.	Gehalt an Salzsäure in pCt.	Wann Trübung zuerst beobachtet wurde.	Grad derselben.	Grad derselben am letzten Versuchstage.	Wann dieser erreicht wurde.
1	0	nach 43 Std.	durchscheinend.	durchscheinend bis milchig.	nach 3½ Tag.
2	0,066		stark trübe.		
3	0,132				
4	0,264		trübe.		
5	0,330		verdächtig.	trübe. enthält wenig grosse Bakterien.	
6	0,660				
7	1,320	bleiben vollständig klar.			
8	2,310				

*) 10 C.-C. Jodlösung verbraucht 10 C.-C. der wie früher verdünnten Säure.

Digitized by Google

1,32 pCt. Salzsäure hatten in dieser Versuchsreihe jede Bakterienentwicklung verhindert, bei 0,66 pCt. waren nur grosse Formen gediehen. Etwas gehemmt wurde die Bildung der Organismen schon von 0,066 pCt. an, deutlich verzögert durch 0,33 pCt.

Versuche II.

vom 30. September bis zum 9. October 1874.

Infection mit je 4 Tropfen Tabacksinfus.

I.

No.	Gehalt an Salzsäure in pCt.	Wann Trübung zuerst beobachtet wurde.	Grad derselben.	Letzte Beobachtung.*)	Wann gemacht?
1	0	nach 22 Std.	undurchsichtig.	undurchsichtig	nach 22 Std.
2	0,33		beginnende Trübg.	stark trübe.	nach 46 Std.
3	0,66	nach 2½ Tag.	trübe.	trübe.	nach 9 Tagen.
4	0,99	nach 6 Tagen.	wenig grosse Bakterienformen.		nach 9 Tagen.
5	1,32	ist vollständig klar geblieben.			

II.

No.	Gehalt an Salzsäure in pCt.	Wann Trübung zuerst beobachtet wurde.	Grad derselben.	Letzte Beobachtung.	Wann gemacht?
—	—	—	—	—	—
2′	0,33	nach 22 Std.	stark trübe.	durchschein.	nach 46 Std.
3′	0,66	nach 46 Std.	verdächtig.	trübe.	nach 9 Tagen.
4′	0,99	bleiben vollständig klar.			
5′	1,32				

III.

No.	Gehalt an Salzsäure in pCt.	Wann Trübung zuerst beobachtet wurde.	Grad derselben.	Letzte Beobachtung.	Wann gemacht?
—	—	—	—	—	—
2″	0,33	nach 22 Std.	verdächtig.	leicht trübe.	nach 46 Std.
3″	0,66	nach 46 Std.	„	trübe.	nach 9 Tagen.
4″	0,99	enthält am 9. October nur wenig grosse Bakterien.			
5″	1,32	ist vollständig klar geblieben.			

*) Nicht alle Gläser wurden bis zum Abschluss der Versuchsreihe beobachtet.

Digitized by Google

IV.

No.	Gehalt an Salzsäure in pCt.	Wann Trübung zuerst beobachtet wurde.	Grad derselben.	Letzte Beobachtung.	Wann gemacht?
—	—	—	—	—	—
2'''	0,33	nach 22 Std.	beginnende Trübg.	leicht trübe.	nach 46 Std.
3'''	0,66	nach 46 Std.	verdächtig.	trübe.	nach 9 Tagen.
4'''	0,99	enthält am 9. October nur wenig grosse Bakterien.			
5'''	1,32	ist vollständig klar geblieben.			

1,32 pCt. Salzsäure hatten jede Bakterienentwicklung verhindert.

Uebereinstimmend lehren alle Versuchsreihen, dass bei Gegenwart von 1,32 pCt. concentrirter gereinigter Salzsäure jede Bakterienentwicklung in der von mir benutzten Nährflüssigkeit ausbleibt.

V.

Verhalten der Borsäure zu Bakterien.

Wie viel Borsäure verhindert Bakterienentwicklung?

Versuche I.

vom 9. bis zum 17. September 1874.

Benutzt wurde eine wässrige Borsäurelösung von 2,5 pCt. Infection um + 4 h. 45′ mit je 3 Tropfen Tabacksinfus.

No.	Gehalt an Borsäure in pCt.	Wann Trübung zuerst beobachtet wurde.	Grad derselben.	Grad derselben am letzten Versuchstage.	Wann dieser erreicht wurde.
1	0	nach 16 Std.	stark trübe.	milchig.	nach 40 Std.
2	0,050		beginnende Trübg.		
3	0,075		verdächtig.		
4	0,100				
5	0,200			undurchsicht.	
6	0,400	nach 40 Std.	leicht trübe.	durchschein.	nach 2½ Tag.
7	0,500	nach 2½ Tag.	beginnende Trübg.	trübe.	
8	1,000	bleibt vollständig klar.			

1 pCt. Borsäure hatte in dieser Versuchsreihe Bakterienentwicklung verhindert, doch schon von 0,05 pCt. an war ein leicht hemmender Einfluss nicht zu verkennen.

Digitized by Google

Versuche II.

vom 14. bis zum 22. October 1874.

Borsäurelösung wie oben. Infection um + 4 h. 40′ mit je 2 Tropfen Tabacksinfus.

No.	Gehalt an Borsäure in pCt.	Wann Trübung zuerst beobachtet wurde.	Grad derselben.	Grad derselben am letzten Versuchstage.	Wann dieser erreicht wurde.
1	0	nach 16 Std.	durchscheinend.	durchschein. bis milchig.	nach 4 Tagen.
2—2‴	0,40		trübe.		
3—3‴	0,50	nach 40 Std.	beginnende Trübg.	trübe.	
4—4‴	0,75	bleiben vollständig klar.			
5—5‴	1,00				

In allen 4 Versuchsreihen hatten 0,75 pCt. Borsäure genügt, um Bakterienentwicklung zu verhindern.

Wie aus den 5 vorstehenden Versuchsreihen hervorgeht, genügen 0,75 pCt. Borsäure, um Bakterienentwicklung in der von mir gewählten Nährflüssigkeit zu verhindern.

X.

Verhalten des Chlors zu Bakterien.

Bei der Unbeständigkeit wässriger Chlorlösung verzichtete ich darauf, die Frage: „Wie viel Chlor verhindert Bakterienentwicklung?“ zu beantworten, und beschränkte mich darauf, die kleinste Menge Chlor zu finden, welche die Fortpflanzungsfähigkeit der Bakterien vernichtet.

Zur milchigen Nährflüssigkeit setzte ich Chlorwasser, dessen Procentgehalt ich unmittelbar vorher durch Titriren mit unterschwefligsaurem Natron bestimmt hatte.

Versuche I.

Am 14. October 1874 werden 4 mit Nährflüssigkeit gefüllte Opodeldocgläser mit je 2 Tropfen Tabacksinfus inficirt und in den Brutofen gestellt.

Am 15. October No. 1—4 undurchsichtig. Um — 10 h. 50′ Zusatz von 0,29proc. Chlorwasser.*) Es enthalten:

No.	1 : 50	C.-C.	Nährfl.	+	0	C.-C.	Chlorwasser	= 0	Grm. Chlor	= 0 pCt.
„	2 : 50	„	„	+	10	„	„	= 0,029	„ „	= 0,048 „
„	3 : 55	„	„	+	25	„	„	= 0,072	„ „	= 0,096 „
„	4 : 50	„	„	+	50	„	„	= 0,144	„ „	= 0,144 „

Beim Einfüllen des Chlorwassers wurde die Spitze der Pipette unter das Niveau der Bakterienflüssigkeit getaucht.

*) Zu 25 C.-C. Chlorwasser verbraucht 20,4 C.-C. unterschwefligsaures Natron. 1 C.-C. unterschwefligsaures Natron = 0,00355 Grm. Chlor.

Digitized by Google

Um — 11 h. 40′ wird transplantirt. α—δ inficirt mit je 3 Tropfen aus No. 4—1.

Bis zum 11. October ist δ milchig geworden; α—γ sind vollständig klar geblieben.

0,048 pCt. Chlor hatten genügt, um die Fortpflanzungsfähigkeit der Bakterien im Laufe von 20′ zu vernichten.

Versuche II.

Am 17. October 1874 werden 5 Opodeldocgläser mit Nährflüssigkeit gefüllt, mit je 2 Tropfen Tabacksinfus inficirt, und in den Brutofen gestellt.

Am 19. October No. 1—5 undurchsichtig. Um — 11 h. 15′ Zusatz von Chlorwasser von 0,25 pCt.*) unter denselben Vorsichtsmaassregeln wie in der vorigen Versuchsreihe. Es enthalten:

No.	1:50	C.-C.	Nährfl.	+	0	C.-C.	Chlorwasser	= 0	Grm.	Cl.	= 0	pCt.
„	2:50	„	„	+	1	„	„	= 0,0025	„	„	= 0,0049	„
„	3:50	„	„	+	2	„	„	= 0,0050	„	„	= 0,0096	„
„	4:50	„	„	+	6	„	„	= 0,0150	„	„	= 0,0269	„
„	5:50	„	„	+	10	„	„	= 0,0250	„	„	= 0,0417	„

Von — 11 h. 35′ bis — 11 h. 50′ wird transplantirt. α—ε inficirt mit je 2 Tropfen aus No. 5—1. Bis zum 25. October bleiben α—δ vollständig klar, ε ist schon am 21. October milchig.

Am 21. October wird zum zweiten Mal transplantirt. α'—ε' inficirt aus No. 5—1 (in No. 2 und 3 kann Chlorgeruch kaum noch wahrgenommen werden). Der Erfolg dieser zweiten Transplantation war derselbe, wie der der ersten.

Auch in dieser Versuchsreihe hatte ich die kleinste Dosis Chlor, die von Bakterien ertragen wird, nicht erreichen können. Schon 0,0049 Chlor hatten im Laufe von 20′ die Bakterien fortpflanzungsunfähig gemacht.

Versuche III.

Am 22. October 1874 werden 5 Opodeldocgläser mit Nährflüssigkeit gefüllt, um + 2 h. 25′ mit je 2 Tropfen Tabacksinfus inficirt und in den Brutofen gestellt.

Am 24. October No. 1—5 milchig. Um — 9 h. 32′ Zusatz von Chlorwasser von 0,15 pCt.**) Es enthalten:

No.	1:50	C.-C.	Nährfl.	+	0	C.-C.	Chlorw.	= 0	Grm.	Cl.	= 0	pCt.
„	2:50	„	„	+	0,1	„	„	= 0,00015	„	„	= 0,0003	„
„	3:50	„	„	+	0,5	„	„	= 0,00075	„	„	= 0,0015	„
„	4:50	„	„	+	0,7	„	„	= 0,00105	„	„	= 0,0021	„
„	5:50	„	„	+	1,0	„	„	= 0,00250	„	„	= 0,003	„

Von — 10 h. 5′ bis — 10 h. 35′ wird transplantirt. α—ε inficirt mit je 2 Tropfen aus No. 5—1. Bis zum 26. October ist in allen Reagenzgläsern Trübung eingetreten, am spätesten in α.

0,003 pCt. Chlor hatten nicht genügt, um die Bakterien im Laufe einer halben Stunde fortpflanzungsunfähig zu machen.

*) Zu 26 C.-C. Chlorwasser verbraucht 18,1 C.-C. unterschwefligs. Natron.

**) 25 C.-C. Chlorwasser = 25,7 C.-C. unterschwefligsaures Natron.

Digitized by Google

Versuche IV.

Am 24. October 1874 werden 10 Opodeldocgläser mit Nährflüssigkeit gefüllt, um + 4 h. 25′ mit je 2 Tropfen Tabacksinfus inficirt und in den Brutofen gestellt.

Am 26. October No. 1—5 und 1′—5′ milchig. Um — 9 h. 15′ Zusatz von Chlorwasser von 0,36 pCt.*) Es enthalten:

No. 1 u. 1′ : 50	C.-C. Nährfl.	+ 0	C.-C. Chlorwasser	= 0	Grm. Cl.	= 0	pCt.
„ 2 u. 2′ : 50	„ „	+ 0,5	„ „	= 0,0018	„ „	= 0,0036	„
„ 3 u. 3′ : 50	„ „	+ 1,0	„ „	= 0,0036	„ „	= 0,0071	„
„ 4 u. 4′ : 50	„ „	+ 1,5	„ „	= 0,0054	„ „	= 0,0105	„
„ 5 u. 5′ : 50	„ „	+ 2,0	„ „	= 0,0072	„ „	= 0,0140	„

Von — 10 h. 0′ bis — 10 h. 20′ werden α—ε mit je 2 Tropfen aus No. 5—1 und von — 10 h. 20′ bis — 10 h. 40′ α'—ε' aus No. 5′—1′ inficirt.

Am 27. October schon sind ε und ε' stark trübe; α—δ und α'—δ' bleiben bis zum 2. November vollständig klar.

In beiden Versuchsreihen hatten 0,0036 pCt. Chlor die Bakterien im Laufe von einer Stunde ihres Fortpflanzungsvermögens beraubt.

Versuche V.

Am 28. October 1874 werden 7 Opodeldocgläser mit Nährflüssigkeit gefüllt, mit je 3 Tropfen bakterienhaltiger Flüssigkeit (Cohn'scher) inficirt und in den Brutofen gestellt.

Am 30. October No. 1—4 und 1′—3′ undurchsichtig. Zusatz von 0,3proc. Chlorwasser**) um — 9 h. 42′. Es enthalten:

No. 1 u. 1′ : 50	C.-C. Nährfl.	+ 0,2	C.-C. Chlorw.	= 0,0006	Grm. Cl.	= 0,0012	pCt.
„ 2 u. 2′ : 50	„ „	+ 0,5	„ „	= 0,0015	„ „	= 0,0030	„
„ 3 u. 3′ : 50	„ „	+ 1,0	„ „	= 0,0030	„ „	= 0,0059	„
„ 4 : 50	„ „	+ 1,5	„ „	= 0,0045	„ „	= 0,0087	„

Von — 10 h. 40′ bis — 10 h. 55′ resp. — 11 h. 0′ bis — 11 h. 10′ wird transplantirt. α—δ und β'—δ' inficirt mit je 2 Tropfen aus No. 4—1 resp. 3′—1′.

Am 31. October α und β klar, γ und δ trübe, β' und γ' klar, δ' trübe.

Am 1. November α und β klar, γ und δ durchscheinend, β' und γ' klar, δ' durchscheinend. — Versuche beendet.

Uebereinstimmend beweisen beide Versuchsreihen, dass 0,0059 pCt. Chlor Bakterien in meiner Nährflüssigkeit fortpflanzungsunfähig machen, doch auch 0,003 pCt. hatten es in der zweiten dieser Versuchsreihen gethan. Wahrscheinlich hängt das mit der längeren Einwirkungsdauer der 0,003 pCt. im Glase No. 2′ zusammen.

Die vorstehenden Versuche lehren uns in dem Chlor das stärkste der von mir geprüften Desinfectionsmittel kennen: 0,004 pCt. Chlor (in runder Zahl) vernichten das Fortpflanzungsvermögen

*) 25 C.-C. Chlorwasser = 25,7 C.-C. unterschwefligsaurem Natron.

**) 25 C.-C. Chlorwasser = 21,2 C.-C. unterschwefligsaurem Natron.

Digitized by Google

von Bakterien, die in der von mir benutzten Nährflüssigkeit gezüchtet worden, in kürzester Zeit. Es wirkt also in einer Verdünnung von 1 : 25000 noch stark parasiticid.

V.

Verhalten des Broms zu Bakterien.

Zu den folgenden Versuchen benutzte ich Bromwasser, das ich mir durch anhaltendes Schütteln von Brom mit destillirtem Wasser zubereitet hatte. Vor jedesmaliger Benutzung wurde sein Procentgehalt durch Maassanalyse bestimmt.

Wie viel Brom vernichtet das Fortpflanzungsvermögen von Bakterien?

Versuche I.

Am 25. October 1874 werden 5 mit Nährflüssigkeit gefüllte Opodeldocgläser mit je 2 Tropfen Tabacksinfus inficirt und in den Brutofen gestellt.

Am 27. October No. 1—5 durchscheinend. Um + 12 h. 20′ Zusatz von 0,07proc. Bromwasser*) unter den beim Chlor beobachteten Cautelen. Es enthalten:

No.	1 : 50	C.-C.	Nährfl.	+	0	C.-C.	Bromwasser	= 0	Grm.	Br.	= 0	pCt.
„	2 : 50	„	„	+	1	„	„	= 0,0007	„	„	= 0,0014	„
„	3 : 50	„	„	+	2	„	„	= 0,0014	„	„	= 0,0027	„
„	4 : 50	„	„	+	3	„	„	= 0,0021	„	„	= 0,0040	„
„	5 : 50	„	„	+	4	„	„	= 0,0028	„	„	= 0,0052	„

Von + 2 h. 5′ bis + 2 h. 20′ wird transplantirt. α—ε inficirt mit je 2 Tropfen aus No. 5—1.

Am 28. October α—ε durchscheinend. Versuche beendet.

0,0052 pCt. Brom waren also zu wenig gewesen; sie hatten die Bakterien in No. 5 nicht fortpflanzungsunfähig gemacht.

Versuche II.

Am 29. October 1874 werden 5 Nährflüssigkeit enthaltende Opodeldocgläser mit je 2 Tropfen Tabacksinfus inficirt und in den Brutofen gestellt.

Am 31. October No. 1—5 durchscheinend. Um — 9 h. 30′ Zusatz von 0,536proc. Bromwasser.**) Es enthalten:

No.	1 : 50	C.-C.	Nährfl.	+	0,5	C.-C.	Bromwasser	= 0,00268	Grm.	Br.	= 0,0053	pCt.
„	2 : 50	„	„	+	1,0	„	„	= 0,00536	„	„	= 0,0105	„
„	3 : 50	„	„	+	2,0	„	„	= 0,01072	„	„	= 0,0206	„
„	4 : 50	„	„	+	2,5	„	„	= 0,01340	„	„	= 0,0255	„
„	5 : 50	„	„	+	3,0	„	„	= 0,01608	„	„	= 0,0303	„

Von — 11 h. 5′ bis — 11 h. 20′ wird transplantirt. α—ε inficirt mit je 2 Tropfen aus No. 5—1.

---

*) 15 C.-C. Bromwasser = 1,4 C.-C. unterschwefligs. Na (1 C.-C. unterschwefligs. Natron = 0,008 Grm. Br).

**) 5 C.-C. Bromwasser = 3,35 C.-C. unterschwefligs. Natron.

Digitized by Google

Bis zum 5. November sind δ und ε milchig geworden. In $\alpha-\gamma$ ist Bakterienentwicklung ausgeblieben.

0,0206 pCt. Brom hatten die Bakterien im Glase No. 3 im Laufe von etwa 1½ Stunden ihres Fortpflanzungsvermögens beraubt.

Versuche III.

Am 30. October 1874 werden 10 Opodeldocgläser mit Nährflüssigkeit gefüllt, um + 3 h. 40′ mit je 2 Tropfen Tabacksinfus inficirt und in den Brutofen gestellt.

Am 1. November No. 1—5 und 1′—5′ undurchsichtig. Um — 11 h. 0′ Zusatz von 0,53proc. Bromwasser.*) Es enthalten:

No. 1 u. 1′ : 50	C.-C.	Nährfl.	+ 1	C.-C.	Bromwasser	= 0,0053	Grm.	Br.	= 0,0104	pCt.
„ 2 u. 2′ : 50	„	„	+ 2	„	„	= 0,0106	„	„	= 0,0204	„
„ 3 u. 3′ : 50	„	„	+ 3	„	„	= 0,0159	„	„	= 0,0300	„
„ 4 u. 4′ : 50	„	„	+ 4	„	„	= 0,0212	„	„	= 0,0393	„
„ 5 u. 5′ : 50	„	„	+ 5	„	„	= 0,0265	„	„	= 0,0482	„

Von + 12 h. 30′ bis + 12 h. 45′ resp. + 12 h. 45 bis + 1 h. 0′ wird transplantirt. α—ε und α'—ε' werden mit je 2 Tropfen aus No. 5—1 resp. 5′—1′ inficirt.

Am 2. November α—γ klar, δ leicht trübe, ε milchig, α'—ε' zeigen dasselbe.

Bis zum 5. November ist in α—γ und α'—γ' Bakterienentwicklung ausgeblieben. δ und δ' sowie die beiden ε sind milchig.

In beiden Versuchsreihen hatten 0,03 pCt. Brom die Fortpflanzungsfähigkeit der mit ihnen in Berührung kommenden Bakterien vernichtet. — Dass bei so stark wirkenden Giften ein Plus oder Minus von 0,0002 pCt. einen deutlichen Unterschied in der Wirkung hervorrufen, das zeigt sich, wenn man Vers. III No. 2 und 2′ und Vers. II No. 3 miteinander vergleicht.

0,03 pCt. Brom vernichten die Fortpflanzungsfähigkeit von Bakterien, die in meiner Nährflüssigkeit gezüchtet worden, im Laufe einiger Stunden sicher.

Z.

Verhalten des Jods zu Bakterien.

Ein nicht vollständig übereinstimmendes Resultat konnte ich in meinen Versuchen mit dem dritten der Haloide, dem Jod, erzielen. — Zu den Versuchen benutzte ich eine titrirte Jod-Jodkaliumlösung, die auf 100 C.-C. 0,127 Grm. Jod enthielt.

Versuche I.

Am 25. October werden 5 Nährflüssigkeit enthaltende Opodeldocgläser um + 12 h. 30′ mit je 2 Tropfen Tabacksinfus inficirt und in den Brutofen gestellt.

*) Zu 6 C.-C. Bromwasser verbraucht 4 C.-C. unterschwefligs. Natron.

Digitized by Google

Am 27. October No. 1—5 durchscheinend. Um + 12 h. Zusatz der Jodlösung. Es enthalten:

No.	1 : 50	C.-C.	Nährfl.	+	0	C.-C.	Lösung	= 0	Grm.	Jod	= 0	pCt.
„	2 : 50	„	„	+	1	„	„	= 0,00127	„	„	= 0,0025	„
„	3 : 50	„	„	+	2	„	„	= 0,00254	„	„	= 0,0049	„
„	4 : 50	„	„	+	4	„	„	= 0,00508	„	„	= 0,0094	„
„	5 : 50	„	„	+	8	„	„	= 0,01016	„	„	= 0,0175	„

Von + 12 h. 31′ bis + 1 h. wird transplantirt. α—ε inficirt mit je 2 Tropfen aus No. 5—1.

Bis zum 3. November ist in α Trübung ausgeblieben, in β—ε begann sie schon am 28. October.

0,0175 Jod hatten die Bakterien im Glase No. 5 im Laufe einer halben Stunde ihrer Fortpflanzungsfähigkeit beraubt.

Versuche II.

Am 29. October 1874 werden 10 Opodeldocgläser mit Nährflüssigkeit gefüllt, um + 12 h. 45′ mit je 2 Tropfen Tabacksinfus inficirt und in den Brutofen gestellt.

Am 31. October No. 1—5 und 1′—5′ durchscheinend. Um — 9 h. 5′ Zusatz von Jodlösung. Es enthalten:

No.	1 u. 1′ : 50	C.-C.	Nährfl.	+	4	C.-C.	Lösung	= 0,00508	Grm.	Jod	= 0,0094	pCt.
„	2 u. 2′ : 50	„	„	+	5	„	„	= 0,00635	„	„	= 0,0116	„
„	3 u. 3′ : 50	„	„	+	6	„	„	= 0,00762	„	„	= 0,0136	„
„	4 u. 4′ : 50	„	„	+	7	„	„	= 0,00889	„	„	= 0,0156	„
„	5 u. 5′ : 50	„	„	+	8	„	„	= 0,01016	„	„	= 0,0175	„

Von — 10 h. 20′ bis — 10 h. 35′ resp. — 10 h. 40′ bis — 10 h. 55′ wird transplantirt. α—ε und α'—ε' inficirt mit je 2 Tropfen aus No. 5—1 resp. 5′—1′.

Am 1. November α—δ klar, ε leicht trübe, α' klar, β' leicht trübe, γ'—ε' trübe.

Am 5. November α—δ und α' sind klar geblieben. In β'—δ' mässige Trübung, ε und ε' milchig.

Leider finden wir zwischen diesen beiden Versuchsreihen keine Uebereinstimmung. Während in der ersten Reihe 0,0116 pCt. Jod das Fortpflanzungsvermögen der Bakterien vernichtet hatten, haben in der zweiten Reihe 0,0156 pCt. nur eine leichte Betäubung verursacht. — In beiden Reihen war das Fortpflanzungsvermögen der Bakterien durch 0,0175 pCt. Jod aufgehoben.

Versuche III.

Am 30. October 1874 werden 8 Opodeldocgläser mit Nährflüssigkeit gefüllt, um + 3 h. 40′ mit je 2 Tropfen Tabacksinfus inficirt und in den Brutofen gestellt.

Am 1. November No. 1—5 und 2′—4′ undurchsichtig. Um — 9 h. 45′ Zusatz von Jodlösung. Es enthalten:

No.	1 : 50	C.-C.	Nährfl.	+	6	C.-C.	Lösung	= 0,00762	Grm.	Jod	= 0,0136	pCt.
„	2 u. 2′ : 50	„	„	+	7	„	„	= 0,00889	„	„	= 0,0156	„
„	3 u. 3′ : 50	„	„	+	8	„	„	= 0,01016	„	„	= 0,0175	„
„	4 u. 4′ : 50	„	„	+	9	„	„	= 0,01143	„	„	= 0,0193	„
„	5 u. : 50	„	„	+	10	„	„	= 0,01270	„	„	= 0,0212	„

Digitized by Google

Von — 11 h. 15′ bis — 11 h. 30′ resp. — 11 h. 35′ bis — 11 h. 45′ wird transplantirt. $\alpha - \varepsilon$ und $\beta' - \delta'$ inficirt mit je 2 Tropfen aus No. 5—1 resp. 4′—2′.

Bis zum 5. November ist in keinem der Gläser Bakterienentwicklung eingetreten, es hatten 0,0136 pCt. Jod genügt, um die Bakterien fortpflanzungsunfähig zu machen.

In allen Versuchsreihen hatten 0,0175 pCt. Jod die Fortpflanzungsfähigkeit der Bakterien in den betreffenden Gläsern in kurzer Zeit vernichtet; kleinere Mengen gaben kein constantes Resultat.

Die parasiticide Wirkung des Jods übertrifft also nach meinen Versuchen die des Broms um ein Geringes: 0,02 pCt. Jod (in runder Zahl) vernichten das Fortpflanzungsvermögen von Bakterien in der von mir benutzten Nährflüssigkeit in kurzer Zeit.

Die nachstehenden Tabellen geben die von mir geprüften Antiseptica, der leichteren Uebersicht wegen, ihrem Wirkungswerthe nach geordnet.

I.

Bakterienentwicklung hindern:	In einer Verdünnung von:
Sublimat	1 : 20000
Thymol	1 : 2000
Benzoësaures Natron	1 : 2000
Kreosot	1 : 1000
Thymianöl	1 : 1000
Carvol	1 : 1000
Benzoësäure	1 : 1000
Methylsalicylsäure	1 : 1000
Salicylsäure	1 : 666,6...
Eucalyptol	1 : 666,6...
Kümmelöl	1 : 500
Salicylsaures Natron	1 : 250
Carbolsäure	1 : 200
Chinin	1 : 200
Schwefelsäure	1 : 151,5
Borsäure	1 : 133,33...
Kupfervitriol	1 : 133,33...
Salzsäure	1 : 75
Zinkvitriol	1 : 50
Alkohol	1 : 50

II.

Das Fortpflanzungsvermögen von Bakterien vernichten:	In einer Verdünnung von:
Chlor	1 : 25000
Jod	1 : 5000
Brom	1 : 3333,3...
Schweflige Säure	1 : 666,6...
Salicylsäure	1 : 312,5
Benzoësäure	1 : 250
Methylsalicylsäure	1 : 200
Thymol	1 : 200
Carvol	1 : 200
Schwefelsäure	1 : 161,3
Kreosot	1 : 100
Carbolsäure	1 : 25
Alkohol	1 : 4,5

Digitized by Google

Damit stehe ich am Schluss meiner Untersuchungen, mir wohl bewusst, nur wenig zur Kenntniss der Wirkung der Antiseptica beigetragen zu haben. Ich experimentirte nur mit einer Art von Organismen, mit Organismen, die auf demselben Nährboden, unter denselben Bedingungen gediehen, und nicht unabsichtlich spreche ich stets von Bakterien, „die in der von mir benutzten Nährflüssigkeit gezüchtet wurden." Bakterien, denen andere Nährstoffe das Material zu ihrem Wachsthum geliefert, mögen sich zu Antisepticis anders verhalten, mögen ihnen eine grössere oder geringere Resistenz entgegensetzen, — ich weiss es nicht, ich vermuthe es aber. In zwei Versuchsreihen, die ich mit Bakterien aus Cohn'scher Nährflüssigkeit angestellt, erwiesen sich mir diese gegen Carbol- und Salicylsäure widerstandsfähiger, als die Organismen, mit denen ich gewöhnlich experimentirte, und doch unterschieden sich jene morphologisch in Nichts von diesen.

Diese und ähnliche Beobachtungen gestatten aber die Vermuthung, dass Bakterien von verschiedenem Nährboden, obgleich morphologisch dieselben Gebilde, physiologisch unterschiedene Arten seien; sie zeigen, dass man, will man endlich über die Bedeutung dieser räthselhaften Organismen ins Reine kommen, Schritt vor Schritt experimentell die Lebensbedingungen jeder einzelnen dieser physiologischen Species erforschen muss.

Einen Beitrag zu dieser Erforschung soll meine Arbeit liefern.

Zuletzt ergreife ich mit Freuden die Gelegenheit, den Herren Professoren Dragendorff und Bergmann hiermit öffentlich meinen tiefgefühlten Dank abzustatten; Letzterem für die Liberalität, mit der er mir die Mittel zu den vorliegenden Untersuchungen zur Disposition stellte, Ersterem für die Bereitwilligkeit, mit der er mir sein Laboratorium öffnete und für das rege Interesse, das er meinen Arbeiten schenkte.

Dorpat, im März 1875.

Digitized by Google

II.

Ueber das Verhalten der Harnstoffproduction bei künstlicher Steigerung der Körpertemperatur.

Von

G. Schleich,

Assistenzarzt der medicinischen Klinik in Tübingen.

(Hierzu Tafel I.)

Wenn die bekannte Thatsache der über die Norm gesteigerten Stickstoffausscheidung im Fieber, in Form von Harnstoff, wie sie gegenüber von früheren Untersuchungen von einer Reihe von Forschern mit Sicherheit festgestellt wurde, und der daraus mit Recht gezogene Schluss auf vermehrten Zerfall der Eiweissubstanzen des Körpers eine Steigerung der Oxydationsprocesse im Körper überhaupt als Ursache der erhöhten Temperatur Vielen wahrscheinlich machte, so hat in Folge der Ergebnisse neuerer Forschungen diese Annahme einige Zweifel erfahren.

Es sind Verhältnisse bekannt geworden, unter denen eine deutliche Vermehrung der Zersetzung von Eiweisskörpern, resp. eine Vermehrung der Production und Ausscheidung von Harnstoff stattfindet, unter denen jedoch eine Steigerung der gesammten Oxydationsvorgänge im thierischen Körper nicht anzunehmen und nachzuweisen ist. So verhält es sich z. B. bei Diabetes mellitus und bei Phosphorvergiftung. Sodann haben zwei neue Forscher, Bartels*) und Naunyn**), dieser am Hunde, jener am Menschen Experimente angestellt über Production und Ausscheidung von Harnstoff bei künstlicher Steigerung der Körpertemperatur, als deren Resultat in der That sich eine Vermehrung der Harnstoffausscheidung, d. h. vermehrte Zersetzung von Eiweisskörpern, ergab.

Der eine dieser Forscher, Naunyn, stellte seine Versuche zum

*) Pathologische Untersuchungen 1864.

**) Berl. klin. Wochenschr. 1869. No. 4. Ueber das Verhalten der Harnstoffausscheidung beim Fieber.

Digitized by Google

Zweck einer Aufklärung über die Frage an, „ob die vermehrte Zersetzung der Körperbestandtheile beim Fieber eine primäre sei, ob dieselbe als Ursache der erhöhten Temperatur anzusehen sei, oder ob man annehmen dürfe, dass das Primäre die Temperaturerhöhung, die gesteigerte Zersetzung aber die Folge davon sei."

Während Naunyn zu dem Schluss kommt, dass in der That in Folge der künstlichen Erwärmung eine vermehrte Zersetzung der stickstoffhaltigen Bestandtheile des Körpers statthat, fasst Bartels das Resultat seiner Untersuchung in folgenden Worten zusammen: „Es kann nicht zweifelhaft sein, dass die durch die Dampfbäder herbeigeführte Steigerung der Eigenwärme des Körpers in gleicher Weise wie die durch andere Anlässe herbeigeführte Fieberhitze ausser der Beschleunigung des Blutlaufs und der Respiration auch eine Beschleunigung des Stoffwechsels, eine raschere Verbrennung der Körpersubstanz veranlassen und folglich bei gleicher Zufuhr von Ersatzmaterial eine Verminderung derselben nach sich ziehen müsse."

Von der medicinischen Facultät in Tübingen war die Preisaufgabe gestellt worden, dass die Frage, ob durch künstliche Steigerung der Körpertemperatur eine Vermehrung der Harnstoffproduction bewirkt werde, durch Versuche am Menschen mit Sicherheit entschieden werde. Es war dies die Veranlassung zu meinen Untersuchungen. Von der Arbeit, die den Preis erhielt, gebe ich hier nur die wesentlichsten Resultate.

Von grösster Bedeutung war zunächst die Frage nach der zweckmässigsten Methode der Harnstoffbestimmung. Ich habe mich mit dieser Frage in eingehender Weise beschäftigt und einen Theil der Resultate bereits an einem anderen Orte (Journal für praktische Chemie. Bd. 10. S. 261. Jahrg. 1874) veröffentlicht.

Die Vorzüge und Nachtheile der einzelnen Methoden sind genügend bekannt. Ich habe meine Harnstoffbestimmungen mit den Methoden von Hüfner, Liebig und Seegen gemacht.

Zu besserer Vergleichung der Resultate, welche man nach der Hüfner'schen, mit denen, welche man nach der Methode Liebig's, sowie nach der allgemeinen Stickstoffbestimmungsmethode von Voit-Seegen erhält, habe ich in einer grösseren Reihe von Versuchen die 3 Methoden gleichzeitig angewandt, und danach Proben eines und desselben Harns auf ihren Harnstoffgehalt geprüft. Die folgende Tabelle gibt die Resultate einer solchen vergleichenden Reihe. Der Harn stammt von einem vollständig gesunden, gut genährten Individuum, dessen Lebensweise und Nahrungsaufnahme zur Zeit der Bestimmungen in keiner Weise beschränkt war.

Digitized by Google

	Tägliche Harnmenge.	Spec. Gew.	Harnstoffmenge in Grm. nach		
			Hüfner.	Liebig.	Seegen.
1	2010	1020,0	41,47	44,20	46,1
2	1835	1019,5	34,02	36.49	38,85
3	1490	1023,0	38,37	40,07	42,26
4	1705	1018.0	27,39	30,03	32,42
5	2170	1014,0	35,26	37,72	39,84
6	2055	1016,5	33,32	34,55	37,82
7	1651	1022,0	41.55	44,08	45,36

Wie die Tabelle zeigt, sind auch die nach Seegen's Verfahren erhaltenen Stickstoffzahlen auf Harnstoff berechnet. Es geschah um des bequemeren Vergleichs willen. Auch sind zu fernerer Erleichterung der Uebersicht diese Zahlenergebnisse auf Taf. I. Fig. 1 graphisch dargestellt. Die einzelnen Abtheilungen der Abscisse bedeuten hier die einzelnen Versuchstage; die an den einzelnen Tagen ausgeschiedenen Harnstoffmengen sind als zugehörige Ordinaten treppenförmig aufgetragen. Die Resultate nach Seegen sind vertical, die nach Liebig schräg schraffirt aufgezeichnet, die nach Hüfner schwarz ausgefüllt. (Ebenso ist die Zeichnung in allen andern Figuren angeordnet.)

Man sieht, wie der Abstand zwischen den Resultaten nach Hüfner und Seegen ein fast constanter, derjenige zwischen Liebig's und den beiden andern ein wenig schwankend ist. Nimmt man, und gewiss mit Recht, an, dass die Voit-Seegen'sche Methode, was den Gesammtstickstoff betrifft, Resultate liefert, die der Richtigkeit sehr nahe stehen, so ergibt sich, dass nach dem Hüfner'schen Verfahren eine fast constante Stickstoffmenge, eine solche, die im Durchschnitt etwas mehr als 10 pCt. Harnstoff entsprechen würde, unbestimmbar bleibt. Dieses Deficit muss also auf Rechnung derjenigen stickstoffhaltigen Substanzen kommen, die täglich neben dem Harnstoffe mit dem Harne aus dem Organismus austreten. Der Wechsel in der Differenz der nach Liebig's Verfahren gefundenen Werthe von den nach den beiden anderen Methoden erhaltenen wäre dagegen theils auf die bekannten Mängel der Methode, theils aber, und vielleicht mehr noch, auf die Inconstanz des Verhältnisses zurückzuführen, in welchem die Menge der andern Stoffe, die gleichfalls beim Liebig'schen Verfahren gefällt werden, zur Menge des Harnstoffs und der übrigen stickstoffhaltigen Substanzen des Harns steht. Dafür, dass eher der letztere Grund gelten möchte, spricht

Digitized by Google

der Umstand, dass die Differenzen zwischen den nach den drei Methoden erhaltenen Zahlen constanter werden, sobald man es mit dem Harne von gesunden Individuen zu thun hat, die sich im Stickstoffgleichgewichte befinden. Es scheint dann auch das Mengenverhältniss der verschiedenen im Harne enthaltenen stickstoffhaltigen Substanzen ein constanteres zu sein. Solche Beispiele liefern besonders die Fig. 6, 3 u. 4 (Taf. I.) und die dazu gehörigen Tabellen.

Um eine möglichst bedeutende Steigerung der Körpertemperatur zu erreichen, war die einfachste Methode die Anwendung warmer Vollbäder. Die Temperatur der angewandten Bäder bewegte sich in den Grenzen von 38°—42,5° C. Diese wurde mittelst eines genauen Thermometers bestimmt. Die Körpertemperatur des Versuchsobjects wurde durch Messung in der Mundhöhle bestimmt. Da es sich bei diesen Untersuchungen nicht um genaue Feststellung der Temperatur im Innern, sondern nur um eine annähernde Constatirung einer gewissen Steigerung der Körpertemperatur überhaupt handelte, so war diese Applicationsstelle, die für Untersuchungen über die Temperaturverhältnisse im Innern des Körpers sonst wenig geeignet ist, für unsere Zwecke vollkommen genügend.

Die Versuche wurden theils an mir selbst angestellt, theils an Kranken, die auf der medicinischen Klinik in Tübingen in Behandlung standen. (Das Nähere hierüber s. bei jeder einzelnen Versuchsreihe.) Es versteht sich von selbst, dass bei unseren Versuchsindividuen die allgemeinen Verhältnisse des Stoffwechsels in keiner Weise von der Norm abweichen, dass die Versuchsindividuen also an keiner fieberhaften Krankheit leiden dürfen, unter welchen Bedingungen die Verhältnisse der Harnstoffproduction und -Ausscheidung in keiner Weise gleichmässige sind. Aber auch Gesunde können wir nur dann als Versuchsobjecte brauchen, wenn wir sie unter künstliche Bedingungen bringen, unter welchen die Schwankungen der täglichen Production und Ausscheidung des Harnstoffs längere Zeit in möglichst engen Grenzen sich bewegen. Wir erreichen dies, wie aus den Voit'schen Versuchen hervorgeht, wenn wir die Versuchspersonen in sogenanntes Stickstoffgleichgewicht bringen, d. h. wenn während einer längeren Zeit die täglichen Einnahmen an Ernährungsmaterial die gleichen sind und die täglichen Ausgaben diesen entsprechen. Als Controlle für eine Störung dieses Stickstoffgleichgewichts dient uns dann eben die täglich angestellte Bestimmung des ausgeschiedenen Stickstoffs resp. Harnstoffs.

Digitized by Google

Erste Versuchsreihe.

Die erste Versuchsreihe, bei der ich selbst als Versuchsperson diente, umfasst eine Zeit von 30 Tagen. Die in der Tabelle verzeichneten Resultate der Harnstoffbestimmungen sind nach der Methode von Hüfner angestellt. Zur Controle dienten häufig wiederholte Bestimmungen nach Liebig, die aber keine fortlaufende Reihe bilden und deshalb hier nicht besonders angeführt werden. Im Durchschnitt ergaben sie ca. 2—3 Grm. Harnstoff mehr.

Die während dieser Zeit zum Zweck der Erreichung von Stickstoffgleichgewicht täglich eingenommene Nahrung bestand in Folgendem:

500	Grm.	Roggenbrod,
150	„	Fleisch,
50	„	Eigelb,
100	„	Eiweiss,
1000	„	Kuhmilch,
1500	„	Bier,
c. 30	„	Kochsalz,
20	„	Butter.

Darin sind ungefähr enthalten:

140	Grm.	Eiweisskörper,
80	„	Fette,
330	„	Amylacea,
50	„	Alkohol und Cellulose,
60	„	Extractivstoffe und Salze.
2690	„	Wasser.
Sa: 3350	Grm.	

Wir haben eingenommen an Stickstoff ungefähr 21 Grm., was, wenn die Voraussetzungen ganz richtig wären und aller Stickstoff durch den Harn als Harnstoff ausgeschieden würde, einer Harnstoffmenge von ungefähr 45 Grm. entsprechen würde. Im Mittel wurden in dieser Versuchsreihe vor den Bädern ungefähr 40 Grm. Harnstoff ausgeschieden, nach der Hüfner'schen Methode bestimmt. Es ergibt sich also gegenüber den Einnahmen eine negative Differenz von Stickstoff, die etwa 5 Grm. Harnstoff entspricht. Dieses Deficit wird ungefähr dem im Koth ausgeschiedenen Stickstoff und der Stickstoffmenge der neben dem Harnstoff im Harn ausgeschiedenen stickstoffhaltigen Körper, die nach der Hüfner'schen Methode nicht bestimmt werden, entsprechen.

Das genossene Fleisch wurde von allem sichtbaren Fette und

Digitized by Google

Sehnengewebe befreit und täglich auf dieselbe Weise zubereitet. Das Eiweiss und Eigelb wurde in geronnenem Zustande bestimmt. Es wurde ferner dafür gesorgt, dass immer gleich frisches Brod derselben Sorte gebraucht wurde; dabei wurde die Rinde immer entfernt. Dass trotzdem die täglichen Einnahmen besonders nach ihrer Qualität nicht vollkommen gleich waren, versteht sich von selbst. Es dürften sich auch hieraus die kleinen Schwankungen der täglichen Harnstoffmenge ohne Mühe erklären lassen.

Die folgende Tabelle gibt die nach der Hüfner'schen Methode bestimmten täglichen Harnstoffmengen. Die erhaltenen Werthe sind in Fig. 2. (Taf. I.) auf die oben genannte Weise verzeichnet.

Während der ganzen Versuchsreihe, mit Ausnahme am Ende derselben, wurde der Harn täglich in vier sechsstündigen Portionen gesammelt, von Morgens 7 Uhr bis Mittags 1 Uhr, von da bis Abends 7 Uhr, von da bis Nachts 1 Uhr des folgenden Tags, von da bis Morgens 7 Uhr. Am Ende jeder Periode wurde die Blase möglichst entleert, was jedoch bei den Perioden von Abends 7 Uhr bis Nachts 1 Uhr, von da bis Morgens 7 Uhr nicht geschah. Es wurde eben der vor Nachts 1 Uhr und der nach dieser Zeit bis Morgens 7 Uhr gelassene Harn als je eine Portion gesammelt. Versuchsperson war zur Zeit der Versuche vollständig gesund, 22 Jahre alt, das Gewicht betrug rund 165 Pfund.

	Harnmenge.	Spec. Gew.	Harnstoff pCt.	Harnstoff absolut.		Harnmenge.	Spec. Gew.	Harnstoff pCt.	Harnstoff absolut.
	1. Versuchstag.					4. Versuchstag.			
1	420	1026,0	3,327	13,97	1	405	1018,0	2,77	11,21
2	465	1022,0	2,123	9,87	2	400	1017,0	2,00	8,00
3	640	1008,0	0,871	5,57	3	420	1026,0	2,50	10,50
4	410	1022,0	2,231	9,14	4	400	1012,0	1,81	7,24
	1935		**1,99**	**38,55**		**1625**		**2,27**	**39,95**
	2. Versuchstag.					5. Versuchstag.			
1	350	1027,0	3,51	12,85	1	515	1030,0	1,93	9,93
2	300	1024,0	3,04	9,12	2	230	1022,0	1,69	3,88
3	575	1020,0	1,83	10,52	3	720	1020,0	2,82	20,30
4	370	1016,0	1,10	4,07	4	520	1026,0	0,87	4,52
	1595		**2,25**	**36,0**		**1985**		**1,94**	**38,63**
	3. Versuchstag.					6. Versuchstag.			
1	360	1024,0	3,32	11,95	1	320	1024,0	3,18	10,17
2	365	1023,0	2,76	10,07	2	315	1024,0	2,38	7,49
3	450	1024,0	1,87	8,41	3	510	1023,0	2,69	13,72
4	510	1012,0	2,06	10,50	4	605	1011,0	1,63	10,53
	1685		**2,42,**	**40,93**		**1750**		**2,39**	**41,91**

Digitized by Google

	Harnmenge.	Spec. Gew.	Harnstoff pCt.	Harnstoff absolut.
	7. Versuchstag.			
1	250	1020,0	2,76	6,90
2	560	1021,0	2,47	13,83
3	405	1024,0	3,04	12,31
4	585	1005,0	0,78	4,56
	1800		**2,09**	**37,60**
	8. Versuchstag.			
1	300	1022,0	3,25	9,75
2	320	1020,0	3,61	11,55
3	660	1024,5	2,30	15,18
4	600	1008,5	1,07	6,42
	880		**2,28**	**42,90**
	9. Versuchstag.			
1	425	1025,0	3,07	13,04
2	265	1023,0	2,77	7,34
3	350	1031,0	3,43	12,00
4	420	1020,0	2,67	11,21
	1460		**2,98**	**43,59**
	10. Versuchstag.			
1	250	1030,5	4,55	11,37
2	325	1025,5	3,46	11,24
3	315	1026,0	3,20	10,08
4	690	1015,5	1,23	8,48
	1590		**2,59**	**41,17**
	11. Versuchstag.			
1	390	1025,5	3,69	14,39
2	220	1027,0	3,53	7,76
3	455	1025,5	2,46	10,11
4	325	1023,0	2,77	9,00
	1490		**2,77**	**41,26**
	12. Versuchstag.			
1	395	1029,0	2,86	11,30
2	420	1021,5	2,70	11,34
3	450	1018,0	1,72	7,74
4	700	1008,0	1,64	10.22
	1965		**2,06**	**40,60**
	13. Versuchstag.			
1	425	1022,5	2,95	12,54
2	275	1020,5	2,22	6,1
3	550	1013,0	1,50	8,25
4	790	1013,0	1,50	11,85
	2040		**1,9**	**38,74**

	Harnmenge.	Spec. Gew.	Harnstoff pCt.	Harnstoff absolut.
	14. Versuchstag.			
1	460	1022,0	2,63	12,09
2	280	1020,0	2,04	5,71
3	435	1025,0	3,09	13,44
4	630	1014,0	1,54	9,70
	1805		**2,26**	**40,94**
	15. Versuchstag.			
1	465	1020,5	2,47	11,48
2	300	1024,0	1,77	5,31
3	405	1026,0	2,36	9,55
4	420	1027,0	2,66	11,17
	1590		**2,36**	**37,51**
	16. Versuchstag.			
1	240	1032	3,83	9,19
2	400	1029	2,41	9,64
3	425	1010	2,82	11,98
4	420	1019	2,07	8,69
	1485		**2,66**	**39,50**
	17. Versuchstag.			
1	400	1027,5	2,71	10,84
2	500	1017,0	2,40	12,00
3	520	1010	1,43	7,43
4	320	1019	2,20	7,04
	1740		**2,14**	**37,31**
	18. Versuchstag.			
1	465	1035,0	3,54	16,46
2	330	1024,0	2,39	7,88
3	700	1010,0	1,18	8,26
4	400	1013,0	1,11	4,44
	1895		**1,95**	**37,04**
	19. Versuchstag.			
1	560	1015,0	1,77	9,91
2	400	1016,0	1,81	7,24
3	600	1021,0	2,95	17,70
4	360	1018,0	1.51	5,43
	1920		**2,09**	**40,28**
	20. Versuchstag.			
1	460	1023,0	2,42	9,66
2	320	1024,5	2,86	9,15
3	420	1028,5	2,28	9,57
4	450	1029,5	2,77	12,46
	1650		**2,47**	**40,84**

Digitized by Google

	Harnmenge.	Spec. Gew.	Harnstoff pCt.	Harnstoff absolut.
	21. Versuchstag.*)			
1	275	1030	4,45	12,23
2	350	1025	2,37	8,32
3	425	1026	2,77	11,80
4	350	1028	3,73	13,06
	1400		**3,24**	**45,41**
	22. Versuchstag.			
1	225	1028,0	3,67	8,25
2	380	1025,5	3,27	12,42
3	390	1027,0	3,99	15,56
4	460	1016,0	2,37	10,90
	1455		**3,23**	**47,13**
	23. Versuchstag.			
1	310	1025,0	3,87	11,99
2	380	1023,0	2,23	8,47
3	420	1026,0	3,01	12,64
4	660	1012,0	1,42	9,37
	1770		**2,40**	**42,48**
	24. Versuchstag.			
1	450	1020,0	2,47	11,10
2	355	1022,0	2,85	10,14
3	700	1014,0	1,02	7,14
4	375	1023,5	2,30	8,62
	1880		**1,96**	**37,0**
	25. Versuchstag.			
1	400	1028,0	3,04	12,16
2	220	1023,5	2,33	5,12
3	345	1029,0	2,85	10,03
4	395	1029,5	2,55	10,07
	1360		**2,74**	**37,38**
	26. Versuchstag.)**			
1	250	1028,5	3,89	9,73
2	400	1026,0	2,20	8,80
3	360	1026,0	2,58	9,28
4	375	1025,5	2,50	9,37
	1385		**2,67**	**37,18**
	27. Versuchstag.*)**			
1	460	1027,5	2,55	11,73
2	345	1029,0	4,18	14,42
3	550	1028,5	2,44	13,42
4	310	1028,5	2,95	9,14
	1665		**2,92**	**48,71**
	28. Versuchstag.†)			
1	345	1024,5	3,08	10,62
2	280	1034,5	5,31	14,86
3	420	1031,0	3,43	14,40
4	350	1034,0	4,28	14,98
	1395		**3,93**	**54,86**
	29. Versuchstag.			
	1500	1028	**3,04**	**45,6**
	30. Versuchstag.			
	1720	1020	**2,35**	**40,5**

*) Bad von Mittags 12—1 Uhr. Die Temperatur des Badewassers wurde bis auf 41° C. gesteigert. Die höchste Temperatur der Mundhöhle, die zur Beobachtung kam, betrug 39,5° C. 2 Stunden nach dem Bade in der Mundhöhle 37,1.

**) Bad Abends 5½—6½ Uhr. Gewicht vor dem Bad 164 Pfd., höchste Temperatur des Badewassers betrug 40°, höchste Mundhöhlentemperatur 38,0. Eine Stunde nach dem Bad daselbst 37,1.

***) Bad Abends 5½—6½ Uhr. Höchste Temperatur des Badewassers 40,5, der Mundhöhle 39,5, daselbst 2 Stunden nach dem Bad 37,4. Gewicht vor dem Bad 163,5 Pfd.

†) Bad Morgens 11—11 Uhr 50 Minuten. Höchste Temperatur des Badewassers 41,5, der Mundhöhle 39,7. Gewicht vor dem Bad 162,5 Pfd. Das Gewicht betrug am 30. Versuchstage Abends 163,7 Pfd.

Digitized by Google

Aus der Tabelle ersehen wir, dass schon von dem 3. Tage an eine ziemlich gleichmässige tägliche Harnstoffausscheidung eintritt. Aus der Menge des in den darauf folgenden Tagen 4.—20. Versuchstag (incl.) ausgeschiedenen Harnstoffs ergibt sich als Mittel für die tägliche Harnstoffausscheidung 39,97 Grm.

Die grössten Differenzen gegenüber diesem Mittel ergaben sich am 9. Versuchstage mit 43,59 Grm., also 3,62 über dem Mittel und am 18. Versuchstage mit 37,04, also 2,93 unter dem Mittel. Also bewegen sich die Schwankungen der täglichen Harnstoffausscheidung vom 3. Tage an in einer Grenze von 6,55 Grm. Diese Differenzen in der Ausscheidung beruhen natürlich auf der Ungleichheit der täglichen Einnahmen und der ungleichen Production des Harnstoffs; sie sind aber gegenüber den grossen Differenzen bei nicht beschränkter Nahrungsaufnahme, wo sie über 14,0 betragen, relativ klein (s. o).

Anlangend nun die Folgen der künstlichen Temperatursteigerung in Beziehung auf die Harnstoffausscheidung, so sehen wir aus den täglichen Harnstoffmengen, sowohl in Folge des ersten Bads am 21. Versuchstage, als auch besonders in Folge der drei Bäder, die am 27., 28. und 29. Versuchstage genommen wurden, deutliche Harnstoffvermehrung, die weit über die täglichen Schwankungsgrenzen hinausgeht. Beim ersten Bad am 21. Versuchstage kommt die grösste Harnstoffvermehrung erst am darauf folgenden Tage zur Beobachtung. Es ergibt sich in Folge der Temperatursteigerung gegenüber dem Mittel der 18 vorhergegangenen Tage (als 39,97 angenommen) am Tage mit Temperatursteigerung ein Mehr von 5,44 (also etwa 14 pCt. mehr), am folgenden Tage von 7,16 (etwa 18 pCt.), am 3. Tage von 3,51 (etwa 9 pCt.), also zusammen eine Mehrproduction von über 16,0 Grm. Harnstoff und im Durchschnitt für jeden der 3 Tage 5,0 (oder etwa 13 pCt.) mehr als das Mittel. Auf die Tage dieser Mehrausscheidung folgen 2 Tage mit verminderter Ausscheidung und Production, gleichsam um den Mehrverbrauch der vorhergehenden Tage zu compensiren. Die Compensation kann jedoch nicht vollständig zu Stande kommen, weil schon am 2. Tage derselben wieder eine Vermehrung der Production von Harnstoff in Folge der künstlichen Steigerung der Körpertemperatur eintritt.

Bei der zweiten Anwendung der künstlichen Temperatursteigerung in dieser Versuchsreihe, durch 3 an aufeinander folgenden Tagen genommene Bäder, ergibt sich folgende Differenz gegenüber dem Mittel von 39,97 Grm. Am 1. Badetage — 2,79 (etwa — 7 pCt.), am 2. + 8,74 (+ 22 pCt.), am 3. + 14,89 (+ 37 pCt.), am 4. Tage ohne Bad + 5,63 (+ 14 pCt.), zusammen + 26,47 Grm.,

Digitized by Google

also durchschnittlich an den 4 Tagen eine Mehrproduction von 8,5 Grm. Harnstoff (21 pCt.). Die negative Differenz von — 2,79 Grm. Harnstoff betrachte ich, wie schon gesagt, nicht als Folge der Temperatursteigerung, sondern noch als im Zusammenhang mit der kurz vorhergegangenen Harnstoffvermehrung. Die Erklärung hiervon lässt sich wohl mit folgender Annahme geben: Das Plus von ausgeschiedenem Stickstoff rührt von der Zersetzung eines Theils der Eiweisssubstanzen des Körpers, in Folge der gesteigerten Temperatur, her, die unter normalen Verhältnissen nicht der regressiven Metamorphose anheimgefallen wären. Diese müssen ersetzt und das gestörte Stickstoffgleichgewicht wieder hergestellt werden, so dass also an den darauf folgenden Tagen nicht so viel Eiweisssubstanz der Zersetzung zur Disposition steht als vorher. Dieses Verhältniss tritt auch bei den andern Versuchsreihen auf, wenn nur genügend lange nach der Harnstoffvermehrung die Bestimmung der Harnstoffausscheidung fortgesetzt wird. Die Thatsache, dass, wie auch in einigen andern Versuchsreihen, nicht am Tage der Temperatursteigerung die grösste Harnstoffmenge ausgeschieden wurde, sondern erst am folgenden Tage, und dass eine Vermehrung der Harnstoffausscheidung auch noch während der späteren Zeit erfolgt, glaube ich zum kleinsten Theil mit der Annahme einer Harnstoffretention nach Bartels erklären zu können, zumal in den Fällen, wo auch am Tage der Temperatursteigerung die Harnmenge nicht bedeutend herabgesetzt und der Procentgehalt desselben an Harnstoff nicht besonders hoch war, und also ein Grund für die Retention des producirten Harnstoffs nicht einzusehen ist; vielmehr wird wohl anzunehmen sein, dass der durch die Temperatursteigerung angeregte Zerfall von Eiweisskörpern bis zu seiner Vollendung einiger Zeit bedarf, oder, dass die stickstoffhaltigen Spaltungsproducte der zum Zerfall gebrachten Eiweisskörper erst allmählich bis zu den Endproducten oxydirt werden.

Bei der zweiten Anwendung der Bäder zum Zweck der Temperatursteigerung fällt die grösste Vermehrung der Harnstoffausscheidung auf den 3. Badetag. Dass in diesem Falle die grösste Harnstoffmenge schon zur Zeit der Temperatursteigerung auftritt, spricht durchaus nicht gegen die eben ausgesprochene Ansicht. An diesem Tage häufen sich die Factoren für gesteigerte Eiweisszersetzung am meisten an. Es sind in Folge der intensiven Einwirkung und längeren Dauer der Temperatursteigerung die meisten der schon durch die vorhergegangene Temperatursteigerung in ihrem Zusammenhange gelockerten Eiweissmoleküle an diesem Tage in Folge der neuen Einwirkung der Temperatursteigerung zersetzt worden.

Digitized by Google

Der Vorrath von leichtem, zersetzbarem Eiweiss ist hierdurch schon so sehr in Anspruch genommen, dass für die folgende Zeit wenig mehr übrig bleibt.

Eine Analogie der auch nach Aufhören der Entwicklung der gesteigerten Körpertemperatur noch längere Zeit fortbestehenden vermehrten Eiweisszersetzung und Mehrproduction von Harnstoff haben wir in einer Reihe von Fällen acuter und fieberhafter Krankheiten, in denen, nachdem die Temperatur schon zur Norm zurückgekehrt oder sogar unter dieser sich bewegt, eine vermehrte Harnstoffausscheidung während längerer Zeit fortbesteht. In diesen Fällen kann jedenfalls von einer Retention dieses über die Norm ausgeschiedenen Harnstoffs nicht die Rede sein, es müssten denn ganz enorme Quantitäten von dieser Substanz im Körper aufgespeichert gelegen haben. Im Gegentheil sind wir zu der Annahme des Fortbestandes einer Mehrproduction von Harnstoff genöthigt. Offenbar werden die in Folge der früher vorhandenen hohen Temperatur nun zu ihren Functionen nicht mehr fähigen, eiweisshaltigen Gewebe durch Zersetzung in Harnstoff aus dem Körper ausgeschieden, um später in dem Stadium der Compensation durch neugebildete lebenskräftige Gewebe wieder ersetzt zu werden, deren Zustandekommen einen Theil der durch die Nahrung aufgenommenen Eiweisskörper, der früher wieder als Harnstoff ausgeschieden wurde, nicht zur Ausscheidung kommen lässt und dadurch die Harnstoffproduction unter die Norm vermindert, auf dieselbe Weise wie in den uns zur Beobachtung gekommenen Fällen einer compensirenden Herabsetzung der Harnstoffproduction.

Als weitere zur Beobachtung kommende Folgezustände der durch Bäder gesteigerten Temperatur können wir eine Verminderung der Harnsecretion, wenn auch nicht in bedeutendem Grade, constatiren. Ich setze dies auf Rechnung der nach den Bädern meist in profuser Weise zu Stande gekommenen Schweissbildung.

Ebenso ergibt sich aus den Körperwägungen zur Zeit der Anwendung der Bäder eine vorübergehende Gewichtsabnahme, wohl nur zum kleinsten Theil in Folge der vermehrten Ausscheidung von Harnstoff, vielmehr zum grössten Theil in Folge der vermehrten Perspiratio sensibilis und insensibilis.

Als Resultat dieser Versuchsreihe ergibt sich als Folge der künstlichen Steigerung der Körpertemperatur mit Sicherheit eine Vermehrung der Harnstoffausscheidung und Production als Ausdruck einer vermehrten Zersetzung der Eiweisskörper. Auf die Vermehrung der Production von Harnstoff, die längere Zeit andauert, folgt ein Stadium der Compensation mit etwas verminderter Production.

Digitized by Google

Zweite Versuchsreihe.

Die zweite Versuchsreihe wurde unter ganz gleichen Verhältnissen ebenfalls an mir selbst angestellt. Nur in den täglichen Einnahmen wurde eine kleine Aenderung vorgenommen, und zwar wurden täglich blos 400 Grm. Brod genossen. Diese Aenderung bewirkt in den Gesammteinnahmen eine negative Differenz von 100 Grm., in der Zufuhr von Eiweisskörpern eine Verminderung von etwa 9 Grm. Die Menge der Eiweisskörper (127,8 Grm.) entspricht also in dieser Versuchsreihe einem Stickstoffgehalt von 19,8 Grm., dieser hinwieder 42,4 Grm. Harnstoff. Hierzu kommt noch der Stickstoffgehalt der Quantität der in der Nahrung zugeführten Extractivstoffe.

Um die bei der ersten Versuchsreihe auftretenden ziemlich grossen Schwankungen in den täglich ausgeschiedenen Harnstoffmengen in möglichst enge Grenzen einzuschliessen, wurde sowohl bei den Harnstoffbestimmungen, als auch bei der Abwägung und Herstellung der Einnahmen mit äusserster Sorgfalt und Genauigkeit verfahren.

Drei Tage vor dem ersten in der folgenden Tabelle verzeichneten Versuchstage, an denen das Versuchsindividuum schon auf gleiche Kost gesetzt war, wurden mit Hüfner's Methode Harnstoffbestimmungen des täglich ausgeschiedenen Harns vorgenommen. Diese ergaben für den 1. Tag 33,80 Grm.
2. „ 37,8 „
3. „ 38,3 „
} Harnstoff.

An den folgenden in der Tabelle verzeichneten Versuchstagen wurde auch noch die Liebig'sche Bestimmung des täglich ausgeschiedenen Harnstoffs in dem in vier Portionen wie bei der ersten Versuchsreihe gesammelten Harn vorgenommen. Dabei wurden immer zwei Bestimmungen mit Hüfner's Methode und drei bis vier nach Liebig's Methode mit demselben Harn vorgenommen. Die Resultate dieser Bestimmungen, aus denen das Mittel gezogen wurde, sind in der folgenden Tabelle angegeben und in Figur 3 verzeichnet.

	Harnmenge.	Spec. Gew.	Harnstoffmenge in Grm. bestimmt: nach Hüfner: pCt.	nach Hüfner: absolut.	nach Liebig: pCt.	nach Liebig: absolut.	Differenz: pCt.	Differenz: absolut.
			1. Versuchstag.					
1	515	1022,0	3,00	15,45	3,11	16,01		
2	315	1023,0	2,33	7,33	2,55	8,23		
3	405	1026,5	2,66	10,77	2,75	11,23		
4	390	1014,5	1,42	5,43	1,55	6,04		
	1625		**2,40**	**39,08**	**2,54**	**41,41**	**0,14**	**2,33**

Digitized by Google

	Harnmenge.	Spec. Gew.	Harnstoffmenge in Grm. bestimmt: nach Hüfner: pCt.	nach Hüfner: absolut.	nach Liebig: pCt.	nach Liebig: absolut.	Differenz: pCt.	Differenz: absolut.
			2. Versuchstag.					
1	380	1026,5	3,35	12,73	3,60	13,68		
2	360	1023,5	2,66	9,57	2,71	9,75		
3	240	1027,0	2,82	6,76	3,01	7,22		
4	360	1026,0	2,8	10,08	2,98	10,72		
	1340		**2,92**	**39,14**	**3,08**	**41,37**	**0,16**	**2,23**
			3. Versuchstag.					
1	390	1030,0	3,50	13,65	3,60	14,04		
2	440	1022,0	2,15	9,46	2,25	9,9		
3	295	1026,5	2,97	8,56	3,30	9,73		
4	570	1009,0	1.20	6,84	1,30	7,41		
	1695		**2,28**	**38,81**	**2,42**	**41,08**	**0,14**	**2,27**
			4. Versuchstag.					
1	650	1007,5	1,26	7,56	1,33	7,98		
2	265	1022,0	2,06	5,45	2,30	6,09		
3 4	960	1017,0	2,66	25,53	2,75	26,40		
	1825		**2,00**	**38,54**	**2,10**	**40,47**	**0,10**	**1,93**
			5. Versuchstag.					
1	375	1024,0	2,66	9,97	2,90	10,87		
2	310	1029,0	3,42	10,60	3,55	11,00		
3	250	1029,5	3,30	8,25	3,45	8,62		
4	290	1031,0	3,52	10,20	3,70	10,73		
	1225		**3,18**	**39,02**	**3,36**	**41,22**	**0,18**	**2,20**
			6. Versuchstag.					
1	330	1033	4,11	13,56	4,45	14,68		
2	345	1025,5	2,87	9,90	2,95	10,17		
3	320	1030,0	3,22	10,30	3,60	11,52		
4	460	1022	1.34	6,16	1,5	6,9		
	1455		**2,74**	**39,92**	**2.97**	**43,27**	**0,23**	**3,35**
			7. Versuchstag.*)					
1	510	1021,5	3,27	16,68	3,50	17,85		
2	220	1020,0	2,07	4,55	2,23	4,90		
3 4	975	1015,0	2,24	21,84	2,40	23,4		
	1705		**2,52**	**43,07**	**2,70**	**46,15**	**0,18**	**3,08**

*) Erstes Bad am 7. Versuchstage von Morgens 11 Uhr 40 Minuten bis 12 Uhr 21 Minuten. Höchste Temperatur des Bades 41,5, der Mundhöhle 39,9, eine halbe Stunde nach dem Bad 37,4.

Zweites Bad an demselben Tage von Nachm. 3 Uhr. 13 Minuten bis 3 Uhr 45 Minuten. Höchste Temperatur des Bades 40,0, der Mundhöhle 39,4, Abends 37,1.

Digitized by Google

	Harnmenge.	Spec. Gew.	Harnstoffmenge in Grm. bestimmt: nach Hüfner: pCt.	absolut.	nach Liebig: pCt.	absolut.	Differenz: pCt.	absolut.
			8. Versuchstag.					
1	355	1019,5	2,73	9,69	3,00	10,65		
2	450	1023,0	3,32	14,94	3,50	15,75		
3	975	1022,0	2,52	24,56	2,70	26,32		
4								
	1780		**2,76**	**49,19**	**2,96**	**52,72**	**0,20**	**3,63**
			9. Versuchstag.					
1	425	1025,0	3,20	13,60	3,40	14,45		
2	220	1028,0	3,01	6,62	3,30	7,26		
3	1050	1017,0	1,94	20,37	2,10	22,05		
4								
	1695		**2,89**	**40,59**	**2,58**	**43,76**	**0,19**	**3,17**
			10. Versuchstag.					
1	260	1024,0	2,77	7,20	3,10	8,06		
2	325	1024,5	2,45	7,96	2,70	8,77		
3	200	1031,0	3,45	6,90	3,60	7,20		
4	475	1024,0	3,00	14,25	3,22	15,29		
	1260		**2,87**	**36,31**	**3,11**	**39,32**	**0,24**	**3,01**

Die Tabelle ergibt folgende Resultate: Als Mittel der täglich ausgeschiedenen Harnstoffquantitäten ergibt sich nach der Hüfner'schen Bestimmung 39,08 Grm. Die Schwankungen der täglichen Harnstoffmengen gegenüber diesem Mittel sind sehr klein. Die grössten kommen am 4. und 6. Versuchstage zur Beobachtung; sie betragen — 0,54 und + 0,84. Die Schwankungen bewegen sich also innerhalb einer Grenze von 1,38 Grm.

Als Mittel der Liebig'schen Bestimmungen ergibt sich eine tägliche Harnstoffausscheidung von 41,43 Grm. Die grössten Schwankungen treffen auch hier auf den 4. und 6. Tag, sie betragen — 0,96 und + 1,84, also bewegen sich die Schwankungen innerhalb einer Grenze von 2,8 Grm.

Wir ersehen weiter aus der Tabelle eine fast constante Differenz der Resultate der beiden Methoden, die im Mittel 2,35 Grm. Harnstoff beträgt. Der Grund für diese Differenz liegt in dem Wesen der beiden Methoden.

Ferner beobachten wir an dem Tage der Temperatursteigerung eine grössere Differenz zwischen den Resultaten der beiden Methoden (allerdings eine eben so grosse auch am 6. Versuchstage). Abgesehen von der letzteren würde sich hieraus ergeben, dass die Menge der Körper, die neben dem Harnstoff durch die Liebig'sche Methode

Digitized by Google

bestimmt werden, in Folge der Temperatursteigerung ebenfalls in grösseren Mengen im Harn auftreten.

Der Einfluss der Temperatursteigerung zeigt sich als Vermehrung der Harnstoffproduction, und zwar ergeben die Bestimmungen nach Hüfner Folgendes: Am Tage der Temperatursteigerung zeigt sich gegenüber dem Mittel von 39,08 eine Vermehrung des ausgeschiedenen Harnstoffs um 3,99 Grm. (etwas über 10 pCt.), an dem darauf folgenden Tage um 10,11 Grm. (beinahe 26 pCt.) und am 3. Tage um 1,51 Grm. (gegen 4 pCt.), zusammen eine Vermehrung um 15,61 Grm., im Mittel also für 3 Tage eine Mehrausscheidung von 5,2 Grm. oder von 13,3 pCt. Die grösste Harnstoffausscheidung fällt auf den der Temperatursteigerung folgenden Tag. Die Erklärung ist dieselbe wie in dem betreffenden Fall der ersten Versuchsreihe. Auch hier zeigt sich am Schluss der Versuchsreihe der Beginn einer compensirenden Harnstoffverminderung.

Das Resultat dieser Versuchsreihe ist ganz dasselbe wie das der ersten:

In Folge der künstlichen Steigerung der Körpertemperatur tritt eine Vermehrung der Harnstoffproduction und Ausscheidung auf. An diese schliesst sich eine compensirende Harnstoffverminderung an.

Dritte Versuchsreihe.

In der dritten Versuchsreihe wurde von mir folgende Nahrung genossen.

Eigelb	120	Grm.
Eiweiss	200	„
Brod	500	„
Salz	30	„
Bier	1750	„
Milch	1000	„
Sa:	3600	Grm.

Die Einnahmen enthalten also etwa 135,0 Grm. Eiweisskörper mit einem Stickstoffgehalt von 20,5 Grm., der ungefähr 44,0 Grm. Harnstoff entspricht. Die Harnstoffbestimmungen wurden mit Liebig's und Hüfner's Methode vorgenommen. Mit demselben Harn wurden immer zwei Bestimmungen nach Hüfner und drei nach Liebig ausgeführt, aus diesen das Mittel gezogen und als Resultat in den Tabellen verzeichnet und in Fig. 4. (Taf. I.) graphisch dargestellt. Einzelne Bestimmungen wurden auch nach Voit-Seegen vorgenommen, jedoch nicht in fortlaufender Reihe. Die hierdurch erhaltenen Resultate ergaben täglich 3,5—4,8 Grm. mehr als die Hüfner'schen Bestimmungen.

Digitized by Google

	Harnmenge.	Spec. Gew.	Harnstoffmenge in Grm. bestimmt: nach Hüfner. pCt.	absolut.	nach Liebig: pCt.	absolut.	Differenz: pCt.	absolut.
			1. Versuchstag.					
1	400	1026,0	3,05	12,20	3,16	12,64		
2	635	1014,0	1,42	9,01	2,60	10,16		
3	660	1020,0	2,30	15,18	2,50	16,5		
4	170	1022,5	3,00	5,10	3,20	5,44		
	1865		**2,22**	**41,49**	**2,39**	**44,74**	**0,17**	**3,25**
			2. Versuchstag.					
1	550	1020,0	2,00	11,00	2,20	12,1		
2	590	1017,5	2,05	12,09	2,20	12,98		
3	505	1021,5	2,24	11,31	2,30	11,61		
4	190	1024,0	2,97	5,64	3,20	6,08		
	1835		**2,18**	**40,04**	**2,33**	**42,77**	**0,15**	**2,73**
			3. Versuchstag.					
1	515	1019,0	2,61	13,44	2,70	13,90		
2	455	1022,5	2,01	9,14	2,15	9,78		
3	360	1020,0	2,10	7,56	2,25	8,10		
4	365	1023,5	2,82	10,29	2,95	10,76		
	1695		**2,38**	**40,43**	**2,50**	**42,54**	**0,12**	**2,11**
			4. Versuchstag.					
1	650	1015,0	1,81	11,76	1,92	12,48		
2	320	1021,0	3,60	11,52	3,75	12,00		
3	585	1022,0	2,30	13,45	2,42	14,15		
4	475	1009,0	1,01	4,79	1,12	5,32		
	2080		**2,04**	**41,52**	**2 15**	**43,95**	**0,11**	**2,47**
			5. Versuchstag.					
1	260	1020,5	2,94	7,64	3,05	7,93		
2	345	1021,0	2,62	9,03	2,70	9,31		
3	640	1019,0	2,56	16,38	2,65	16,96		
4	810	1008,5	1,01	8,18	1,15	9,31		
	2055		**2,00**	**41,23**	**2,11**	**43,51**	**0,11**	**2,28**
			6. Versuchstag.					
1	490	1018,5	2,27	11,12	2,40	11,76		
2	305	1021,5	2,76	8,41	2,95	8,99		
3	615	1022,0	2,45	15,06	2,60	15,99		
4	405	1009,5	1,28	5,10	1,45	5,87		
	1815		**2,18**	**39,70**	**2,34**	**42,61**	**0,16**	**2,91**
			7. Versuchstag.					
1	670	1016,5	2,10	14,07	2,2	14,74		
2	410	1021,0	2,60	10,66	2,7	11,07		
3	555	1019,5	2,00	11,10	2,15	11,93		
4	490	1014,0	1,37	6,22	1,45	7,1		
	2125		**1,97**	**42,05**	**2,10**	**44,84**	**0,13**	**2,79**

Digitized by Google

	Harnmenge.	Spec. Gew.	Harnstoffmenge in Grm. bestimmt: nach Hüfner: pCt.	nach Hüfner: absolut.	nach Liebig: pCt.	nach Liebig: absolut.	Differenz: pCt.	Differenz: absolut.
			8. Versuchstag.					
1	685	1014.5	1,95	13,35	2,05	14.04		
2	370	1022,5	2,02	7,47	2,10	7,77		
3	345	1023,5	2,32	7,70	2,45	8,45		
4	480	1014,5	2,38	11.42	2,50	12,00		
	1880		**2,12**	**39,94**	**2,24**	**42,26**	**0,12**	**2,32**
			9. Versuchstag.					
1	360	1023,0	2,95	10,62	3,08	11,08		
2	370	1023,5	3,07	11,35	3,20	11,84		
3	625	1016,0	1,70	10,62	1,85	11,56		
4	580	1013,0	1,40	8,12	1,52	8.81		
	1935		**2,10**	**40,71**	**2,23**	**43,29**	**0,13**	**2,58**
			10. Versuchstag.					
1	680	1018,5	1,95	13,26	2,08	14,14		
2	510	1022,5	2,84	14,48	3,00	15,30		
3	270	1024,0	3,74	10,09	3,90	10,53		
4	115	1022,0	3,10	3,56	3.4	3,91		
	1575		**2,62**	**41,39**	**2,78**	**43,88**	**0,16**	**2,49**
			11. Versuchstag.					
1	435	1027,5	3,90	16,96	4.00	17.40		
2	340	1022,0	2,68	9,11	2,80	9,52		
3	460	1029,0	2,50	11,50	2,65	12,19		
4	205	1023,0	1,80	3,69	2,01	4,12		
	1440		**2,86**	**41,26**	**3,00**	**43,23**	**0,14**	**1,97**
			12. Versuchstag.*)					
1	505	1024,0	3,64	18,20	3,72	18,78		
2	360	1025,5	3,07	11,05	3,30	11,88		
3	410	1028,0	3,12	12,79	3,40	13,94		
4	225	1029,0	3,87	8,70	4,20	9,45		
	1500		**3,38**	**50,74**	**3,60**	**54,05**	**0,22**	**3,31**
			13. Versuchstag.					
1	360	1029,5	4,33	15,58	4,60	16,56		
2	270	1026,5	3,07	8,29	3,30	8,91		
3	560	1028,5	3,03	16,96	3,20	17,92		
4	410	1010,0	1,23	5,04	1,40	5,74		
	1600		**2,86**	**45,87**	**3,07**	**49,13**	**0,21**	**3,36**

*) Erstes Bad Morgens 11 Uhr 20 Minuten bis 12 Uhr 5 Minuten. Höchste Temperatur des Bads 39,5, der Mundhöhle 38,8; eine Stunde nach dem Bad 37,6.

Zweites Bad Mittags 3 Uhr 56 Minuten bis 4 Uhr 45 Minuten. Höchste Temperatur des Bads 40,0, in der Mundhöhle 38,8; eine Stunde nach dem Bad. 37,3.

Digitized by Google

	Harnmenge.	Spec. Gew.	Harnstoffmenge in Grm. bestimmt: nach Hüfner: pCt.	absolut.	nach Liebig: pCt.	absolut.	Differenz: pCt.	absolut.
			14. Versuchstag.					
1	510	1019,5	2,68	13,66	2,82	14,38		
2	315	1027,0	3,20	10,80	3,40	10,67		
3	640	1021,0	2,00	12,80	2,20	14,08		
4	310	1020,0	2,32	7,19	2,60	8,06		
	1775		**2,50**	**44,45**	**2,65**	**47,19**	**0,15**	**2,74**

Aus den in der Tabelle verzeichneten täglich ausgeschiedenen Harnstoffmengen ergibt sich nach den Hüfner'schen Bestimmungen als Mittel 40,8 Grm. Die täglichen Schwankungen sind etwas grösser als in der zweiten Versuchsreihe. In den 11 ersten Versuchstagen ergeben sich diesem Mittel gegenüber die grössten Verschiedenheiten am 6. und 7. Versuchstage, und zwar am 6. 39,70, also 1,1 Grm. weniger, am 7. 42,05, also 1,25 mehr. Die Schwankungen bewegen sich also innerhalb der Grenze von 2,35 Grm. Die Liebig'schen Bestimmungen ergeben als Mittel der 11 ersten Tage 43,42 Grm., also durchschnittlich 2,62 Grm. täglich mehr als nach Hüfner. Diesem Mittel gegenüber steht die geringste Harnstoffmenge am 7. Tage mit 42,26 (also — 1,16 Grm.), die grösste Harnstoffmenge am 11. Tage mit 44,84 Grm. (also + 1,42). Die Schwankungen bewegen sich also innerhalb der Grenze von 2,58 Grm. Bei den Liebig'schen Bestimmungen fällt die grösste Schwankung nicht auf denselben Tag wie bei den Hüfner'schen; die Differenzen sind jedoch so unbedeutend, dass man sie in dem quantitativen Verhältniss der übrigen stickstoffhaltigen Körper zum Harnstoff suchen kann.

Das Resultat dieser Versuchsreihe in Betreff der Harnstoffausscheidung in Folge der Temperatursteigerung ist folgendes:

Am 12. Versuchstage, an dem durch zwei Bäder die Temperatur beträchtlich gesteigert wurde, ergibt sich eine weit über die Norm vermehrte Ausscheidung von Harnstoff, ebenso auch an den beiden andern folgenden Tagen. Die grösste tägliche Harnstoffausscheidung fällt auf den Tag mit Temperatursteigerung, und zwar ergeben sich folgende Werthe in Grammen:

Am 12. Versuchstag nach Hüfner 50,74 also 9,94 (24 pCt.) über das Mittel.
„ 12. „ „ Liebig 54,05 „ 10,63 (24 pCt.) „ „ „
„ 13. „ „ Hüfner 45,57 „ 5,04 (12 pCt.) „ „ „
„ 13. „ „ Liebig 49,13 „ 5,71 (13 pCt.) „ „ „
„ 14. „ „ Hüfner 44,17 „ 3,67 (9 pCt.) „ „ „
„ 14. „ „ Liebig 47,19 „ 3,77 (9 pCt.) „ „ „

Im Ganzen also nach Hüfner eine Mehrausscheidung von

Digitized by Google

18,65 Grm. für 3 Tage, also für einen Tag 6,21 Grm. oder 15 pCt.; nach Liebig im Ganzen 20,11 Grm., also für einen Tag 6,7 Grm. oder 15 pCt.

Aus den Schwankungen der Differenzen in den Liebig'schen und Hüfner'schen Resultaten könnte man auch hier wieder den Schluss auf Vermehrung der neben dem Harnstoff im Harn vorkommenden Körper, die bei der Liebig'schen Methode mitbestimmt werden, ziehen.

Die Wirkung der zwei am zwölften Versuchstage angewandten Bäder auf die Körpertemperatur des Versuchsindividuums ist aus der Anmerkung (S. 98) ersichtlich.

Das Ergebniss dieser Versuchsreihe in Betreff der Folgen der künstlichen Temperatursteigerung für die Harnstoffausscheidung stimmt mit den früheren Resultaten überein.

Vierte Versuchsreihe.

In dieser Versuchsreihe waren die Einnahmen die folgenden:

Eiweiss	200	Grm.
Eigelb	120	„
Milch	600	„
Roggenbrod	500	„
Butter	20	„
Salz	30	„
Bier	1750	„
	Sa: 3220	Grm.

In den Einnahmen führen wir etwa c. 115 Grm. Eiweisskörper, die dem Stickstoffgehalt von ungefähr 38,0 Grm. Harnstoff entsprechen. Die Harnstoffbestimmungen wurden allein mittelst der Methode von Hüfner vorgenommen. Die Resultate sind in der folgenden Tabelle verzeichnet und in Fig. 5 graphisch dargestellt. Der Harn wurde täglich in zwei Portionen gesammelt. Mit demselben Harn wurden immer zwei Bestimmungen gemacht und das Mittel derselben in der Tabelle verzeichnet.

Versuchstag.	Harnmenge.	Spec. Gew.	Harnstoff in Grm. pCt.	absolut.	Versuchstag.	Harnmenge.	Spec. Gew.	Harnstoff in Grm. pCt.	absolut.
1	1500	1013,5	1,31	20,1	3	1510	1013,5	1,33	20,08
	510	1025,5	2,80	14,28		520	1023,0	2,52	13,10
	2010			**34,38**		**2030**			**33,18**
2	990	1019,5	1,99	19,70	4	1150	1018,0	1,85	21,27
	750	1029,5	2,00	15,0		1160	1013,0	1,24	14,38
	1740			**34,70**		**2310**			**35,65**

Digitized by Google

Versuchs-tag.	Harn-menge.	Spec. Gew.	Harnstoff in Grm. pCt.	absolut.	Versuchs-tag.	Harn-menge.	Spec. Gew.	Harnstoff in Grm. pCt.	absolut.
5	1620	1022,0	1,12	20,38	10	1590	1014,0	1,49	23,69
	460	1026,0	3,16	14,53		610	1022,0	2,46	15,00
	2280			**34,91**		**2200**		.	**38,69**
6	1250	1016,0	1,58	19,75	11	1300	1018,0	1,99	25,87
	660	1020,5	2,21	14,58		930	1013,0	1,32	12,27
	1910			**34,33**		**2230**			**38,14**
7	1385	1015,0	1,32	18,28	12	} 2100	1015,5	1,58	33,18
	950	1019,0	1,70	16,15					
	2335			**34,43**		**2100**		**1,58**	**33,18**
8*)	585	1022,0	2,00	11,70	13	} 2000	1015,0	1,56	31,2
	425	1030,0	3,96	16,83					
	1010			**28,53**		**2000**		**1,56**	**31,2**
9**)	700	1024,5	3,73	26,11					
	720	1028,0	2,40	17,28					
	1420			**43,39**					

Als Mittel des 1. bis 7. Versuchstags ergibt sich eine tägliche Harnstoffausscheidung von 34,51. Die Schwankungen bewegen sich innerhalb einer Grenze von 2,34 Grm.

Die Harnstoffausscheidung in dieser Versuchsreihe in Folge der Bäder ist eine von allen übrigen verschiedene. Am 8. Versuchstag mit zwei Bädern haben wir eine Verminderung um 5,98 (über 17 pCt.) unter das Mittel. Am 9. Tage mit einem ganz kurz dauernden Bade (s. d. Anmkg. über d. Bäder) eine Vermehrung um 8,88 Grm. (25 pCt.), am 11. Versuchstage eine Vermehrung von 4,18 Grm. (12 pCt.), am 12. Versuchstage um 3,63 Grm. (10,5 pCt.), im Ganzen also im Durchschnitt an diesen 4 Tagen eine Vermehrung von 4,17 Grm. (12 pCt.).

Die Harnstoffvermehrung dauert in dieser Versuchsreihe, wenn wir von dem Bade am 9. Versuchstage absehen, 3 Tage nach der Temperatursteigerung an. Die Verminderung der Ausscheidung am 1. Tage mit Temperatursteigerung müssen wir auf eine Harnstoffretention beziehen. In der That ist auch die Harnmenge durch sehr gesteigerte Perspiration ziemlich herabgesetzt und der Procentgehalt derselben an Harnstoff ein ziemlich hoher.

Diese Retention von Harnstoff wird aber schon am folgenden Tage durch gesteigerte Ausscheidung ausgeglichen und die später stattfindende Mehrausscheidung ist nicht mehr als im Zusammenhang mit der Retention, sondern als Folge fortdauernder Mehrpro-

*) Erstes Bad 9 Uhr 14 Min. bis 10 Uhr. Höchste Temperatur des Badewassers 40,5, der Mundhöhle 39,6.
Zweites Bad 4 Uhr 30 Min. bis 5 Uhr 15 Min. Höchste Temperatur des Bades 40,0, der Mundhöhle 39,6.

**) Kurzes Bad von 20 Minuten, das wegen starken Kopfwehs mit einer Temperatur von 38,5 verlassen wurde.

Digitized by Google

duction anzusehen. Der Anfang einer compensirenden Harnstoffverminderung ist am letzten Versuchstage zu beobachten.

Auch in dieser Versuchsreihe ergibt sich mit Sicherheit eine Mehrproduction von Harnstoff in Folge der künstlichen Steigerung der Körpertemperatur.

Die folgenden Versuchsreihen wurden an andern Personen vorgenommen.

Fünfte Versuchsreihe.

Das Versuchsindividuum K. mittelgross, 32 Jahr alt, bei Beginn der Versuchsreihe 125 Pfd. 360,0 Grm. schwer, leidet an den Anfängen der progressiven Muskelatrophie, und wurde längere Zeit in der innern Klinik erfolglos mit Elektricität behandelt. Eine genaue Untersuchung ergab, dass Patient sonst vollständig gesund war.

Nach mehrtägigen Versuchen wurden folgende tägliche, dem Kranken genügende, Einnahmen für die Versuchreihe festgestellt:

400,0 Grm. Brod, 50,0 Eigelb, 100,0 Eiweiss, 100,0 Fleisch, 1000,0 Milch, 1000,0 Bier, 750,0 Wein, Kochsalz in beliebigen Quantitäten. Er hatte also täglich eingenommen an Eiweisskörpern ca. 120,0 Grm., deren Stickstoffgehalt dem Stickstoff von etwa 38,0 Harnstoff entspricht.

Im Mittel wurden nach Seegen (der Stickstoff auf Harnstoff berechnet) täglich 33,5 Grm. Harnstoff ausgeschieden, wir müssen also von dem Deficit annehmen, dass es durch den Koth abgegangen ist. Die Bestimmungen des Harnstoffs geschahen zu gleicher Zeit nach Hüfner, Seegen und Liebig, und zwar wurden mit demselben Harn zwei Bestimmungen nach der Hüfner'schen Methode, drei mit der Liebig'schen und zwei mit der Seegen'schen Methode angestellt, und das Mittel der Resultate in den Tabellen verzeichnet.

Es wurden folgende Werthe erhalten:

Versuchstag.	Harnmenge.	Spec. Gew. des Harns.	Harnstoffmengen in Grm. bestimmt nach: Hüfner: pCt.	Hüfner: absolut.	Liebig: pCt.	Liebig: absolut.	Seegen pCt.	Seegen absolut.
1	2000	1011,5	1,525	30,5	1,570	31,4	1,635	32,7
2	2300	1010,5	1,347	31,0	1,417	32,6	1,47	33,8
3	2200	1011,0	1,419	31,2	1,428	32,6	1,54	33,88
4	2350	1010,0	1,300	30,78	1,37	32,22	1,42	33,60
5*)	2200	1012,0	1,686	37,09	1,71	37,62	1,775	39,05
6*)	1800	1015,0	2,07	37,2	2,13	38,34	2,22	39,96
7	1550	1015,5	2,06	31,93	2,18	33,79	2,31	35,86
8	1840	1014,0	1,40	25,76	1,49	27,41	1,52	27,96
9	2500	1009,0	1,05	26,25	1,10	27,50	1,14	28,50
10	2300	1010,0	1,29	29,6	1,31	30,1	1,39	31,97

*) Bäder am 5. und 6. Versuchstage. Vgl. die Temperaturtabelle auf S. 104.

Digitized by Google

Schon 3 Tage vor der Vornahme der Harnstoffbestimmungen, deren Resultate in der Tabelle verzeichnet sind, erhielt Patient die oben genannte Nahrung; derselbe verlangte dringend nach Abwechslung, weshalb die Versuchsreihe mit dem 10. Versuchstage abgeschlossen wurde. Die in der Tabelle verzeichneten Werthe sind in Figur 6 graphisch dargestellt.

Aus der Tabelle ergeben sich folgende Thatsachen:

Als Mittel der vier ersten Versuchsreihen ergibt sich eine tägliche Harnstoffausscheidung

nach der Hüfner'schen Methode von 30,85 Grm.
„ „ Liebig'schen „ „ 32,2 „
„ „ Seegen'schen „ „ 33,5 „

Die Grenze der Schwankungen beträgt bei der ersten Methode 0,7 Grm., bei der zweiten 1,2, bei der dritten 1,18 Grm. Differenzen zwischen dem Mittel der Methode nach Hüfner und Liebig sind 1,35 Grm., zwischen der Methode nach Hüfner und Seegen 2,65 Grm., zwischen der Methode nach Liebig und Seegen 1,3 Grm. Harnstoff. Die Temperatursteigerung am 5. und 6. Versuchstage bewirkt am 5., 6. und 7. Versuchstage folgende Mehrausscheidung; bei den einzelnen Methoden gegenüber dem Mittel erhält man:

Methoden nach:	5. Tag.		6. Tag.		7. Tag.		Mittel der 3 Tage.		Summe.
	pCt.	absolut.	pCt.	absolut.	pCt.	absolut.	pCt.	absolut.	
Hüfner . . .	20,0	6,24	20,5	6,35	3,0	1,08	14,4	4,56	13,67
Liebig. . . .	16,7	5.4	19,0	6,14	4,9	1,59	13,6	4,38	13,13
Seegen . . .	16,2	5,55	19,2	6,46	7,0	2,36	13,7	4,79	14,37

Die grösste Vermehrung der Harnstoffausscheidung ergibt sich also am 2. Tage mit Temperatursteigerung. Am folgenden findet nur noch eine unbedeutende Mehrproduction von Harnstoff statt.

Bei diesen Versuchen ergibt sich an den Tagen, die auf die Vermehrung der Production von Harnstoff durch Temperatursteigerung folgen, eine compensatorische Verminderung desselben; dieselbe beträgt, so weit sie zur Beobachtung gekommen ist, nach Hüfner zusammen 11,0, nach Liebig 10,5, nach Seegen 12,0 Grm. weniger Harnstoff als das Mittel, so dass wir also einen fast vollständigen Ersatz der zur Mehrproduction verwandten Eiweisskörper annehmen können.

Noch sind einige Wägungen des Körpergewichts der Versuchsperson anzuführen:

K. wog zu Anfang der Versuchsreihe 125 Pfd. 360,0 Grm., am

Digitized by Google

6. Versuchstag vor dem Bade 124 Pfd. 450,0 Grm., nach dem Bade 123 Pfd. 450,0 Grm.; am 7. Versuchstag Morgens 10 Uhr 124 Pfd. 50,0 Grm.; am 8. Versuchstag zur selben Zeit 124 Pfd. 350,0 Grm.

Diese Schwankungen erklären sich durch die Schwankungen, besonders des Wassergehalts, sodann auch der Eiweisssubstanzen des Körpers.

Um ein Beispiel der Art und Weise der Temperatursteigerung und der Beobachtung derselben zu geben, theile ich folgende Tabelle mit. Die Temperaturmessungen sind möglichst genau gemacht.

Bad am 5. Versuchstage von Morgens 9 Uhr 57 M. bis 10 Uhr 44 M.				Bad am 6. Versuchstage von Morgens 10 Uhr 36 M. bis 11 Uhr 19 M.			
Zeit nach Beginn des Bades in Minuten.	Temperatur des Bades.	Temperatur der Mundhöhle.	Pulsfrequ.	Zeit nach Beginn des Bades in Minuten.	Temperatur des Bades.	Temperatur der Mundhöhle.	Pulsfrequ.
Vor d. Bad.		36,5	68	Vor d. Bad.		36,4	88
3	40,0	36,8	68	4	41,0	36,8	
6	„	37,1		5	„	37,0	96
8	„	37,6	100	7	„	37,4	
11	„	37,9		9	40,5	37,7	
15	„	38,2	116	12	„	38,1	
19	„	38,6		16	„	38,4	116
20	39,8	38,7		19	„	38,6	
24	„	38,7	108	24	„	39,0	
26	„	38,8		25	„	39,1	132
30	„	38,9	116	27	40,0	39,2	
33	„	38,9		31	„	39,3	
35	„	39,0		34	„	39,35	
41	„	39,05	112	39	„	39,4	124
43	39,5	39,0		43	40,0	39,5	
47		39,0					
Austritt aus dem Bade.			starker Schweiss.	Austritt aus dem Bade.			starker Schweiss.
63		37,5	88	84		37,8	88

Als Resultat dieser fünften Versuchsreihe ergibt sich ebenfalls als Folge der Temperatursteigerung eine Vermehrung der Harnstoffproduction, auf welche eine compensatorische Verminderung folgt.

Sechste Versuchsreihe.

Die Versuchsperson N., 15 Jahre alt, 91 Pfd. 200,0 Grm. schwer, erhielt unter genauester Controlle annähernd die gleiche Nahrung, die die Versuchsperson K. in der fünften Versuchsreihe erhalten hatte, mit Ausnahme des Weins. Die warmen Bäder wurden therapeutischer Eingriffe halber angewandt. (Der Kranke war mit einem sehr hartnäckigen Eczema scabiosum behaftet.)

Digitized by Google

Die Harnstoffbestimmungen mit Hüfner's Methode ergaben an den einzelnen Tagen folgende Werthe:

Versuchstag.	Harnmenge in C.-C.	Spec. Gew.	Harnstoff in Grm.	
			pCt.	absolut.
1	1220	1027,0	2,68	32,69
2	1500	1024,0	2,30	34,50
3	1290	1025,0	2,57	33,15
4*)	1100	1024,5	3,50	38,50
5	1750	1022,5	2,37	41,47
6	1275	1021,0	2,50	31,87
7	1600	1021,0	2,00	32,00
8**)	1200	1024,0	3,44	41,28
9	1325	1021,0	2,84	37,63
10	1550	1015,5	2,01	31,11
11	1600	1015,5	1,89	30,24

Als Resultat auch dieser Versuchsreihe ergibt sich eine Vermehrung der Harnstoffproduction in Folge der Temperatursteigerung.

Als Mittel der täglichen Harnstoffproduction an den 3 ersten Tagen ergeben sich 33,45 Grm. Das am 4. Tage gegebene Bad ruft eine Vermehrung von 5,05 Grm. (15 pCt.) an diesem Tage, von 8,02 Grm. (24 pCt.) am folgenden Tage hervor; am 6. und 7. Versuchstage ist eine compensirende Verminderung der Harnstoffproduction zu beobachten. Das am 8. Versuchstage gegebene Bad hat eine Vermehrung von 7,83 Grm. (23 pCt.) am Tage der Temperatursteigerung, von 4,18 Grm. (12 pCt.) am folgenden Tage zur Wirkung.

Der Eintritt einer compensirenden Harnstoffverminderung ist hier ebenfalls zu beobachten.

Wenn ich hiermit die Reihe der anzustellenden Versuche abschliesse, so glaube ich durch das Vorliegende eine genügende Menge von Thatsachen beigebracht zu haben, um die in Angriff genommene Frage mit Sicherheit zu entscheiden.

Es ergibt sich bei Betrachtung der einzelnen Versuchsreihen als übereinstimmendes Resultat derselben eine deutliche mehr oder weniger bedeutende Vermehrung der Production und Ausscheidung des Harnstoffs sowohl als auch des im Harn sich findenden Gesammtstickstoffgehalts in Folge einer künstlichen Steigerung der Körper-

*) Bad von Morgens 11 Uhr 15 Min. bis 11 Uhr 45 Min. Höchste Temperatur des Badewassers 42,2, in der Mundhöhle 39,6, am Abend 37,3.

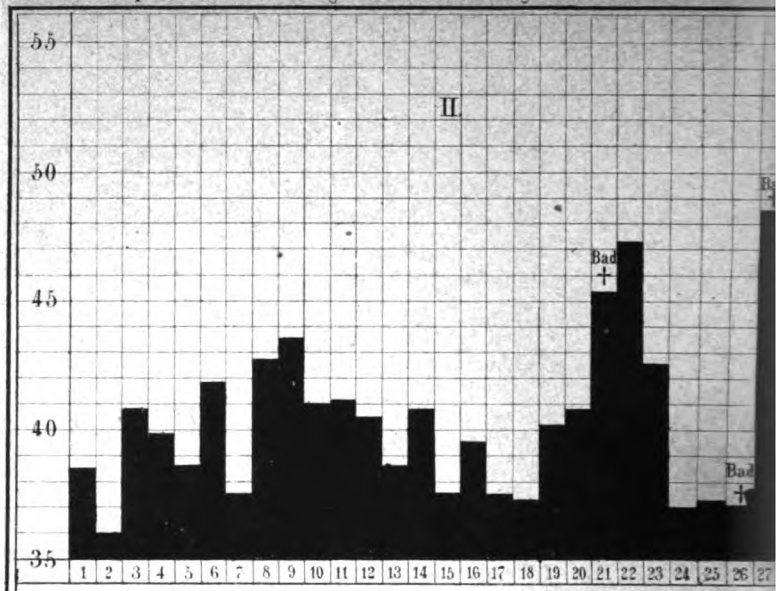
**) Bad Morgens von 10 Uhr 10 Min. bis 10 Uhr 52 Min. Höchste Temperatur des Badewassers 40,0, in der Mundhöhle 39,3, Abends 37,2.

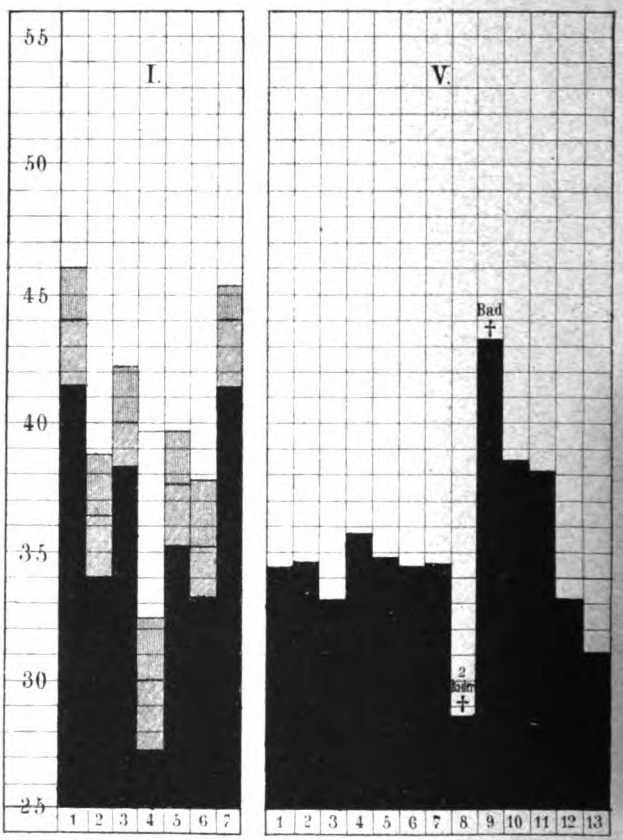
Digitized by Google

temperatur des gesunden Menschen. Die Vermehrung der Harnstoffproduction ist der Ausdruck der gesteigerten regressiven Metamorphose der stickstoffhaltigen Bestandtheile des Körpers, d. h. seiner Eiweisssubstanzen. Auf diese Vermehrung der Harnstoffproduction folgt immer, wenn nur genügend lange beobachtet wird, eine Zeit, in welcher der Organismus sich bestrebt, diese Mehrausgaben an Stickstoff durch eine Periode verminderter Stickstoffausscheidung zu ersetzen und das gestörte Stickstoffgleichgewicht wieder herzustellen.

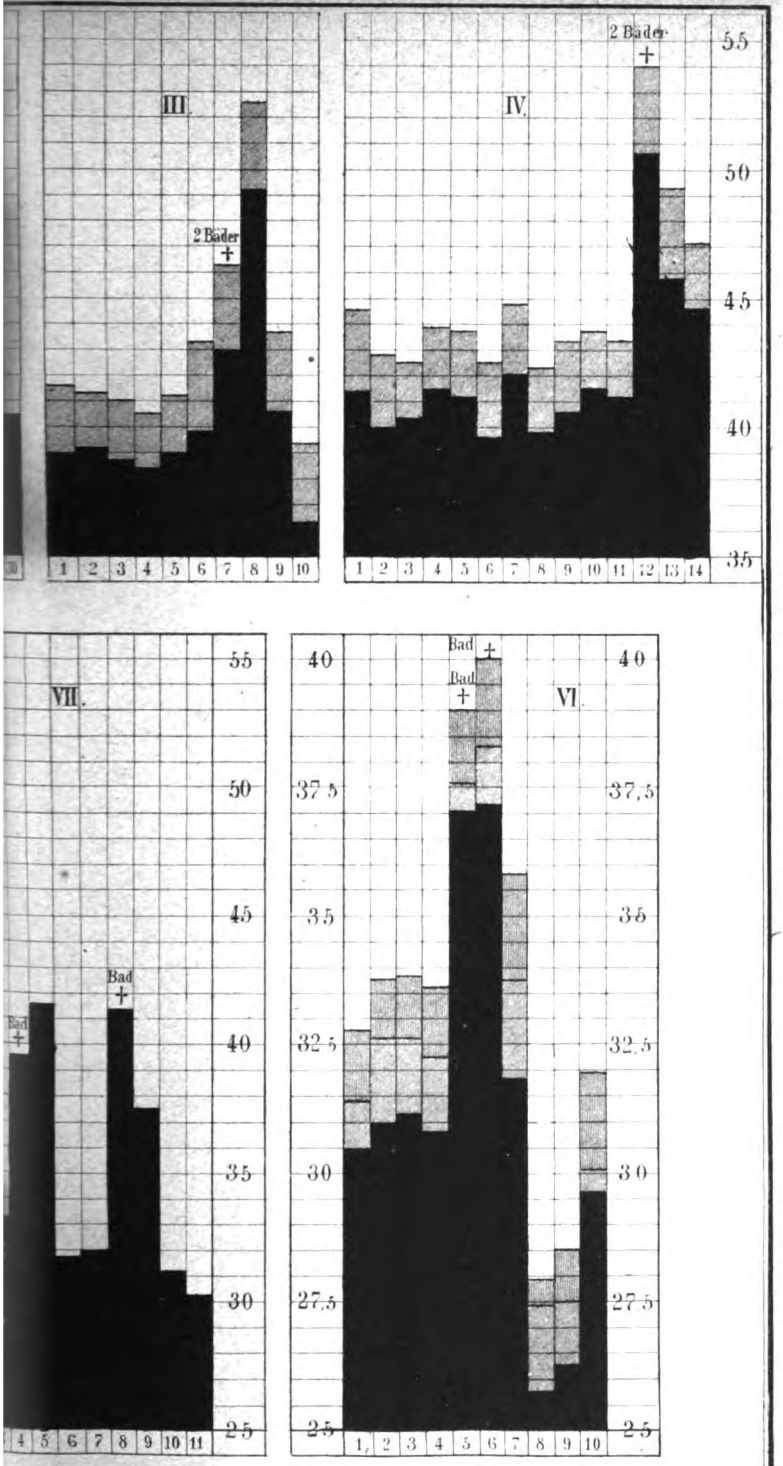
Digitized by Google

Digitized by Google





Digitized by Google



ögel Leipzig

Lith. Anst. v. Oscar Fürstenau Leipzig

Digitized by Google

Digitized by Google

III.

Beiträge zur Kenntniss der pathogenen Schistomykosen.

Von

Professor E. Klebs.

(Fortsetzung von Bd. I. S. 31 und 443, Bd. III. S. 305.)

(Hierzu Tafel II.)

IV. Culturmethoden.

§ 1. Hyphomyceten und Schistomyceten stehen in keinem genetischen Zusammenhang.

Nachdem ich im ersten Bande dieses Archivs eine Methode veröffentlicht habe, welche gestattet, die Entwicklung der Schistomyceten von einem oder wenigen Keimen aus eine beliebig lange Zeit makroskopisch und mikroskopisch zu verfolgen, habe ich absichtlich erst eine längere Zeit abwarten wollen, bevor ich ein abschliessendes Urtheil über den Werth derselben auszusprechen wagte.

Bereits damals hatte sich gezeigt, dass, wenn Sporen von Hyphomyceten*) in die mit Hausenblasengallerte und Luft gefüllten Glaskammern hineingelangt waren, sich dieselben ungestört zu Mycelien entwickelten, ohne dass es aber zur Bildung von an der Oberfläche in der Luft sich entwickelnden Pilzrasen mit den charakteristischen Fructificationsorganen kam.**) In zahlreichen anderen Fällen aber, in denen von vorneherein keine solchen Keime vorhanden waren, entwickelten sich die Schistomyceten ohne je eine Spur von

*) Ich möchte, obwohl dieser Ausdruck neuerdings von den Botanikern (Eidam, Mykologie. 2. Aufl. S. 35 u. 193) verworfen wird, doch für seine Beibehaltung mich aussprechen, da er einen besonders charakteristischen Gegensatz deutlich hervorhebt. Auch mein College, Herr Willkomm, dem wir ja für die Kenntniss der parasitären Pflanzenkrankheiten so viel verdanken, ist dieser Meinung.

**) Später habe ich in einer viel Luft enthaltenden Glaskammer auch fructificirendes Penicillium erhalten.

Digitized by Google

Uebergängen zu Hyphomyceten zu zeigen, oder es waren nur die letzteren vorhanden; dann bildeten sich eben keine Schistomyceten.

Diese Beobachtungen, welche viele Dutzende von Malen im Laufe der Jahre wiederholt wurden, sichern den schon früher ausgesprochenen Satz, dass die Schistomyceten in keinem genetischen Zusammenhange mit den Hyphomyceten stehen. Beide Formen entwickeln sich unter den gleichen Bedingungen bis zu einer vollkommenen Ausbildung des Fructificationsprocesses, welche bei den Hyphomyceten freilich nur selten erreicht werden kann, aber sie gehen nie ineinander über.

Dass die an der Luft sich ausbildenden Fructificationsorgane der Hyphomyceten bei dieser Methode nur selten zu Stande kommen, kann wohl nur in dem zu geringen Luftgehalt der Glaskammern gesucht werden, und dass dem wirklich so ist, werden andere, weiter unten zu beschreibende Culturmethoden lehren. Dagegen erhebt sich nun die Frage, ob die Schistomyceten, welche in den zugeschmolzenen Glaskammern cultivirt wurden, in dem Inhalt derselben alle diejenigen Bedingungen vorfinden, welche zu ihrer vollständigen Entwicklung nothwendig sind.*)

---

*) Es dürfte hier am Orte sein, den Ausspruch eines in seinem Fache sehr bewährten Botanikers, Herrn Brefeld, zu beleuchten, welcher diesen Untersuchungen, freilich ohne sie zu nennen, jeden wissenschaftlichen Werth abspricht. Ich bin hierzu genöthigt, da diese Aeusserung aus dem Würzburger botanischen Institut hervorgegangen ist. Dieser Autor sagt (Febr. 74. Würzb. Verh. N. F. Bd. VIII.): „Die wissenschaftliche Grenze der Untersuchung (von Pilzen) liegt vorläufig da, wo es sich um Dinge handelt, an denen man keine Vegetationsvorgänge, keine Theilungen mehr sehen kann, bei welchen man also nicht mehr weiss, ob man organische Secretionen (?!) oder Organismen vor sich hat. Hier fängt eine andere Art der Forschung an, die ihre Verbindung mit der Wissenschaft in dem Maasse verliert, als die Phantasie hier die ergänzende Rolle übernimmt."

Nachdem im Jahre vorher (Febr. 73. dieses Archiv Bd. I.) Beobachtungen publicirt sind, welche an demselben Orte angestellt, an dem Herr Br. arbeitete, vollständig seinen nachträglich in diesem Aufsatz gestellten Forderungen entsprechen, namentlich was die Beobachtung der Theilung und die Entwicklung grosser Mikrococcenhaufen aus einem Bacterium betrifft, kann der oben citirte Satz, welcher jede weitere Arbeit über kleinere Organismen als die von Herrn Brefeld untersuchten für unwissenschaftlich zu erklären sich erlaubt, nicht mehr als der Ausdruck entschuldbarer Unkenntniss, sondern nur als ein Versuch bezeichnet werden, absichtlich Thatsachen dem Publicum fälschlich darzustellen. Da dieses aber bei dem Zustande der heutigen Presse und des Verkehrs unserer Tage nicht für die Dauer von Erfolg sein kann, so kann ich mich darauf beschränken, die Thatsache und die Behauptungen Herrn Brefeld's hier nebeneinander zu stellen und die Beurtheilung der letzteren dem wissenschaftlichen

Digitized by Google

§ 2. Mehrjährige Culturen des Microsporon sept. in zugeschmolzenen Glaskammern.

Ich habe schon früher (Bd. I. S. 443) gezeigt, dass die unter der Entwicklung der Schistomyceten sich verflüssigende Leimgallerte ihr Drehungsvermögen allmählich einbüsst, während Kohlensäure gebildet wird, sowie die Temperatur der Mischung ungefähr 10° C. übersteigt.

Wenn die Glaskammern zur Hälfte mit der Leimgallerte und zur Hälfte mit Luft gefüllt sind, geht in der Regel die Entwicklung der implantirten S.m. ohne Unterbrechung vor sich, bis die ganze Masse flüssig geworden ist. Die nur noch an den Rändern vegetirenden und Colonien bildenden Lager der septischen Mikrococcen (Bd. I. Taf. III. Fig. 8) bestehen dann aus einer körnigen Masse, welche sich allmählich mit fortschreitender Vegetation als zusammenhängendes Häutchen über die Oberfläche ausbreitet. Indem die Unterlage desselben verflüssigt wird, zerreisst es bei Bewegungen des Objectes in einzelne Fetzen und Stücke, die z. Th. an der Glasfläche haften bleiben, z. Th. sich zu Boden senken oder in der Flüssigkeit suspendirt sind.

Diese Fetzen zeigen nun eine meist ausserordentlich zarte Strichelung, so dass sie aus lauter feinen Stäbchen zusammengesetzt erscheinen, welche leicht mit Bakterien verwechselt werden können. In einzelnen Präparaten nehmen sie etwas grössere Dimensionen an und erscheinen dann als etwa 5—8 μ lange sehr schmale und spitzig zulaufende Rhomben, deren kürzere Diagonale höchstens 0,4 μ betragen mag. In einem Präparat (Morbillen-Cultur) habe ich indess auch Krystalle von 56 μ Länge und 8,4 Breite gefunden.

Bevor eine eingehende chemische Untersuchung angestellt sein wird, kann über die Natur dieser Krystalle natürlich nichts Bestimmtes

---

Publicum zu überlassen. Nur das möchte ich fragen, ob es denn zur richtigen Manipulation mit Keimen niederer pflanzlicher Organismen nothwendig ist, vorher Pharmacie getrieben zu haben und ob nicht auch Jemand, welcher auf dem Gebiete der Pathologie bewandert ist, Methoden des Experiments erlernen und erfinden darf, welche den wissenschaftlichen Anforderungen entsprechen? Wäre in der That, wie Herr Br. meint, nur ein methodisch geschulter Pilzforscher hierzu legitimirt, so wäre am Ende Herr Brefeld selbst derjenige, welcher allein competent wäre, diese Fragen in Angriff zu nehmen. Leider haben wir Pathologen schon zu lange vergeblich auf die Beihülfe der Botaniker warten müssen. Meiner Ansicht nach muss derjenige, welcher diese schwierigen Fragen behandeln will, eben beide Seiten kennen, und es ist nicht gerecht, da Unwissenheit vorauszusetzen, wo man sich absichtlich der Kenntnissnahme enthält.

Digitized by Google

ausgesagt werden, doch erinnern sie in auffälliger Weise an diejenigen Krystalle, welche zuerst von Robin und Charcot (1853) in der Milz bei Leukämie, sodann in bronchialen Sputis von Friedreich, später von Leyden beobachtet und von Letzterem als die mechanischen Erreger asthmatischer Anfälle aufgefasst wurden. Auch für alle diese Formen sind die Versuche, ihre chemische Zusammensetzung zu bestimmen, an der geringen Menge und der Unmöglichkeit, sie aus der Lösung wieder in Krystallform zu erhalten, gescheitert (s. Salkowski, Virch. Arch. Bd. 54. S. 344).

Es bleibt daher nur die äussere Aehnlichkeit übrig, welche alle diese Formen unter sich und mit denjenigen, welche in Leimculturen von Schistomyc. entstehen, zu identificiren gestattet. Erwägt man, dass dieselben stets unter pathologischen Verhältnissen oder bei der Einwirkung niederer Organismen angetroffen werden, so liegt die Vermuthung nahe, dass das gemeinsame Moment bei ihrer Bildung die Zersetzung der Leimstoffe durch Fermente ist. Nur eine Angabe von E. Neumann, auch im Knochenmark diese Krystalle gefunden zu haben, widerspräche dieser Auffassung, doch dürfte es sich auch hier wohl nicht um völlig unverändertes Knochenmark handeln; so viel ich wenigstens gesehen, findet man sie im frischen und gesunden Knochenmark nicht, wie sie auch in zahlreichen Erkrankungsfällen desselben Organs fehlen; so erwähnt Ponfick bei seinen zahlreichen Untersuchungen der pathologischen Veränderungen dieses Gewebes ihrer nicht.

Wenn demnach das Vorkommen dieser Krystalle im Organismus weniger an bestimmte Localitäten geknüpft ist, dieselben nicht etwa als ein Product der Milz oder des Knochenmarks betrachtet werden können, so liegt, da sie ausserhalb des Körpers durch organisirte Fermente gebildet werden, auch eine ähnliche Entstehungsweise in den erkrankten Organen nahe.

In der That können wir, wie weiter unten gezeigt werden soll, diese Formen regelmässig im Bronchialinhalt der Pneumoniker neben gewissen Schistomyceten vorfinden (s. Heft 3. Taf. V. 1), ebenso habe ich vor Kurzem einen Fall von Leukämie beobachtet, in welchem das Blut neben diesen Krystallen umfangreiche Haufen von Mikrococcen enthielt. Ich möchte demnach auch die Leukämie für eine Infectionskrankheit halten, bei welcher indess schon wegen ihres mehr protahirten Verlaufs nicht in allen Fällen die Anwesenheit von S.m. wird nachgewiesen werden können. Ich beabsichtige nur durch diese Mittheilung andere Forscher auf den Gegenstand aufmerksam zu machen. Dass in der That bei der Leukämie an ein solches Ver-

Digitized by Google

hältniss zu denken ist, lehrt die Thatsache, dass in manchen Gegenden, in denen dieser Process ganz ausserordentlich selten ist, plötzlich und zwar aus derselben Localität zahlreiche Leukämie-Fälle geliefert werden, eine Beobachtung, welche meinen verstorbenen Freund Phil. Munk und mich in Bern nicht wenig in Erstaunen setzte. Von Norddeutschland her gewohnt, an Beziehungen zur Malaria zu denken, konnte hier das Fehlen der Krankheit nicht überraschen, da im Canton Bern Intermittens nur in wenigen, sumpfigen Flussthälern vorkommt (so bei Brienz). Um so wunderbarer erschien es, als plötzlich mehrere und z. Th. acut verlaufende Leukämiefälle aus hochgelegener, luftiger und trockener Gegend (Amt Schwarzenberg), in den Voralpen, einliefen. — Dass auch andere befreundete Kliniker der Idee der Infection bei der Leukämie nachgegangen sind, möge hier erwähnt werden, auch ohne Details mitzutheilen, um zu zeigen, dass hier verschiedene Ausgangspunkte zu demselben Ziel zu führen scheinen.

Was die Eigenschaften der fraglichen Krystalle betrifft, welche durch fermentative Processe in der Leimgallerte gebildet werden, so sei hier nur Einiges angeführt, was freilich noch keine sichere Entscheidung über die chemische Zusammensetzung gestattet, da die Quantität zu gering zur Reindarstellung und Analyse war. Die Flüssigkeit aus Kammer III. vom 24. Jan. 1873 reagirte schwach alkalisch und hatte einen leichten ammoniakalischen Geruch, bei Annäherung eines mit Salzsäure befeuchteten Glasstabes bildeten sich reichliche Salmiaknebel. Die Krystalle lassen sich durch Abspülen mit destillirtem Wasser, in dem sie nur wenig löslich sind, leicht reinigen. In Alkohol, wie bei dem Erwärmen auf ca. 90° lösen sie sich dagegen leicht und krystallisiren nicht aus der Lösung heraus. Wie Leyden's Krystalle, erscheinen auch diese nicht hell im verdunkelten Gesichtsfeld des Polarisationsmikroskops, doch möchte ich daraus noch nicht folgern, dass ihnen die Fähigkeit, das Licht doppelt zu brechen, vollständig abgeht. Wahrscheinlich ist die Methode nicht ausreichend, um den geringen Grad der Doppelbrechung, welchen diese Krystalle zeigen mögen, erkennbar werden zu lassen.

Prof. Huppert hat die Güte gehabt, eine Probe dieser Krystalle, welche durch Decantiren mit destillirtem Wasser möglichst gereinigt waren, einer Untersuchung zu unterziehen, deren Resultate ich hier folgen lasse:

„Sie stellten ein voluminöses Gewirr sehr dünner, nur bei starker „(300maliger) Vergrösserung erkennbarer Nadeln dar, die an beiden Enden

Digitized by Google

„scharf zugespitzt und in der Mitte breiter waren. In Form und Kleinheit „boten sie grosse Aehnlichkeit mit isolirten Tyrosinnadeln dar, wie man „sie manchmal zu Gesicht bekommt. An einzelnen grösseren lässt sich „neben einem stark glänzenden Längsstreifen ein dunkler wahrnehmen, „so dass es schien, als seien die Krystalle langgestreckte Oktaeder.

„In jedem Präparat fanden sich neben den Krystallen noch mehr „oder minder zahlreiche kurze Glieder von Pilzfäden oder sporenähnliche „Gebilde; sie traten namentlich deutlich an den mit Jod gefärbten oder „mit Lösungsmitteln behandelten Präparaten hervor.

„Der weisse Rückstand, welchen ein Tropfen Flüssigkeit, in welchem „Krystalle und Pilze suspendirt waren, bei vorsichtigem Verdunsten „hinterliess, verkohlte über der Flamme, ohne indess dabei den Geruch „nach verbrannter Eiweisssubstanz zu entwickeln; die Dämpfe rochen „vielmehr ähnlich verkohlendem Fett. Es hinterblieb etwas Asche.

„Die Krystalle waren in kaltem Wasser nicht oder doch nur schwer „löslich, wie schon aus der Darstellung hervorgeht; dagegen lösten sie „sich beim Erwärmen mit Wasser.

„Jod-Jodkaliumlösung färbte die Pilzfragmente deutlich gelb, während „an nebenliegenden Krystallen, selbst den grösseren, eine Gelbfärbung „wenigstens nicht mit Sicherheit wahrgenommen werden konnte.

„In concentrirter Salzsäure quollen die Krystalle stark auf, während „sie zugleich ihre Gestalt veränderten: sich krümmten, rauhe Umrisse, „einzelne selbst Löcher bekamen. Darnach lösten sie sich langsam. — „Essigsäure löste sie schnell und ohne vorläufige Formveränderung. — „In concentrirter Salpetersäure wurden sie kleiner unter gleichzeitiger „Krümmung und verschwanden langsam; setzte man dem Präparat vor „der vollständigen Lösung der Krystalle Ammoniak im Ueberschuss zu, „so schritt die Lösung nicht weiter vor, und das Präparat nahm, soweit „es sich bei der Kleinheit der Objecte beurtheilen liess, einen gelblichen „Schein an. — Eine Gasentwicklung fand bei Einwirkung der Säuren „auf die Krystalle nicht statt. — In saurem phosphorsauren Kali (KH_2PO_4) „lösten sie sich nicht.

„Natronlauge (concentrirte) löste die Krystalle schnell, dagegen lösten „sich die Krystalle weder in Ammoniak noch in kohlensaurem oder neu- „tralem phosphorfreien Natron (Na_2HPO_4).

„Mit einigen Tropfen Flüssigkeit wurde die Hofmann'sche Tyrosin- „reaction angestellt, ohne dass die Flüssigkeit roth wurde.

„Die fraglichen Krystalle zeigen darnach in einigen Stücken Aehn- „lichkeit mit denjenigen Krystallen, welche sich, wie es scheint constant, „aus leukämischem Blute abscheiden, aus dem Knochenmark auskrystal- „lisiren und in den Sputis bei Bronchialasthma vorkommen.

„Zunächst stimmen beide in ihrer Form überein, soweit sich bei der „Kleinheit der vorliegenden Objecte erkennen liess. Wie die aus leukä- „mischem Blut lösten sich die Krystalle aus dem Leim nicht in kaltem „Wasser, dagegen in heissem, und, wie jene, in Natronlauge und in „Essigsäure. Dies allein würde die Vermuthung noch lange nicht ge- „rechtfertigt erscheinen lassen, dass beiderlei Krystalle einander sehr „ähnlich oder gar identisch sind. Dagegen fällt das Verhalten der Kry- „stalle zu Ammoniak und den Mineralsäuren zu Gunsten der Vermuthung

Digitized by Google

„schon stärker ins Gewicht. Von den Krystallen aus dem leukämischen „Blut gibt nämlich E. Neumann (Arch. f. mikrosk. Anat. 2. 508) an, „dass sie auf dem Objectträger durch Ammoniak nicht gelöst werden. „Auch von der Salzsäure und der Salpetersäure in conc. Zustande fand „Neumann, dass sie die Krystalle nicht lösen; die Krystalle krümmten „sich in diesen Säuren und zeigten öfters zackige Corrosionen der Ränder „oder helle sich wie Vacuolen ausnehmende Flecke im Innern. Auch „die Krystalle aus dem Leim lösten sich nicht in Ammoniak auf dem „Objectglase, und wenn sie sich auch in conc. Salpetersäure und Salz„säure lösten, so ging doch dieser Lösung eine Formveränderung vorher, „welche mit der von Neumann beobachteten nahezu übereinstimmt. „Dass im eben vorliegenden Falle die Krystalle nicht vollständig der „Lösung widerstanden, konnte vielleicht daran gelegen haben, dass die „Säure durch das Wasser, in welchem sich die Krystalle befanden, er„heblich verdünnt wurde.

„Von den Krystallen aus dem leukämischen Blut und den Sputis „findet man (von Charcot und Vulpian, sowie von Friedreich) „noch angegeben, dass sie sich durch Jod, sowie durch Salpetersäure „und Ammoniak gelb färben. An Krystallen aus leukämischem Blut, die „weit grösser waren als die aus dem Leime, habe ich mich von dem „Eintritt dieser Reactionen leicht überzeugen können, während die Kry„stalle aus dem Leime, wegen ihrer Kleinheit, hierüber nicht ins Klare „kommen liessen. Dieser Punkt ist aber gerade wesentlich, und so lange „man keine Gewissheit erlangt hat, wird man ein endgültiges Urtheil „über die Identität beider Krystalle noch zurückhalten müssen.

Huppert."

Ich habe mich nachträglich an grösseren Krystallen überzeugt, dass die Jodfärbung derselben, wenn Gruppen derselben zusammenliegen, wenn auch schwächer als an körnigen Einschlüssen, an den Krystallen hervortritt. Die Reaction mit Salpetersäure und Ammoniak misslang an der leichten Löslichkeit der Krystalle in der ersteren. Es dürfte demnach die Identität dieser und der im Körper gefundenen ähnlichen Krystalle noch nicht vollständig sicher gestellt, aber doch einigermassen wahrscheinlich sein. Die Reactionen stellen sie jedenfalls den Eiweisskörpern nahe.

Bei dieser Veränderung der Leimgallerte verschwinden endlich die Schistomyceten vollständig und ist dann die Flüssigkeit bei Impfungen von Thieren unwirksam (s. u.).

In einigen Fällen ist es vorgekommen, dass aus irgend einem Grunde die Entwicklungsfähigkeit der Schistomyceten schon vor der völligen Auflösung der Leimgallerte unterbrochen wurde. Alsdann bleiben die der Oberfläche anhaftenden Gruppen und Colonien von Schistomyceten unverändert, die oberflächlichen Gallertschichten sind verflüssigt, die tieferen behalten ihre Consistenz unverändert. Ich bewahre eine solche Kammer (Microsp. sept. N. V.) auf, in

Digitized by Google

welche am 24. Jan. 73. eine sehr geringe Masse von Microsporon sept. eingeführt war. Nur die Hälfte der Kammer war mit Leimlösung gefüllt.

Von besonderer Wichtigkeit schien mir nun weiterhin die Frage zu sein, wie diese Organismen sich in der Hausenblasengallerte entwickeln würden, wenn neben derselben nur sehr wenig Luft vorhanden ist. Schon hatten eine Anzahl von Versuchen gezeigt, dass die Entwicklung der implantirten Keime entfernt von der Oberfläche der Gallerte gleich gut vor sich geht, wie an der Luftgrenze, nichtsdestoweniger konnte hier eine Absorption des freien Sauerstoffs stattgefunden haben und war daher die Annahme zulässig, dass die Entwicklung der Schistomyceten nur so lange stattfindet, als freier Sauerstoff vorhanden. Dass diese Ansicht eine unrichtige, lehrt der folgende Versuch.

Am 28. October 1872 wurde in eine schon vor längerer Zeit mit Hausenblasengallerte fast vollständig gefüllte und zugeschmolzene Glaskammer*) No. 1 a, deren Inhalt vollkommen klar geblieben war, ein feines Capillarröhrchen, welches mit Microsporon sept. benetzt war, eingeführt; die zu diesem Zweck abgeschnittene Spitze des Ansatzrohres der Glaskammer sofort wieder zugeschmolzen. In dem plattrunden Theil der Kammer befand sich ausser der Gallerte nur ein linsengrosses Luftbläschen, welches bei der Füllung durch den leicht vorspringenden Rand des geraden Ansatzstückes zurückgehalten wurde. Ebenso blieb bei dem Zuschmelzen ein ganz kleiner lufterfüllter Raum in der Spitze übrig.

Der Erwartung entsprechend entwickelten sich aus den dem Glasröhrchen anhängenden Keimen nur wenige Mikrococcenballen, die einen schwach bräunlich gefärbten Ueberzug des Stäbchens bildeten. Erst im folgenden Jahre ging die Vegetation mit dem Eintritt der wärmeren Jahreszeit weiter und dieses wiederholte sich in dem letzten Jahr.

Den gegenwärtigen Zustand zeigt die umstehende Abbildung, (S. 115), nach dem Original, welches auf dem diesjährigen Chirurgencongress in Berlin vorgezeigt wurde, von dem Demonstrator und Zeichner des path.-anat. Instituts in Prag, Herrn Stud. med. Berr, in natürlicher Grösse gezeichnet. Es hat sich, wie man sieht, all-

*) Auch Herr Brefeld erwähnt (l. c.) dieser Geisler'schen Kammern, sowie der Anwendung von Leimgallerte zu Culturen, ohne diejenigen zu nennen, welche diese Methoden erdacht und angewandt haben. Auch die Originalität der sog. Objectträger-Culturen dürfte manchen Bedenken unterliegen, um so mehr, als die Arbeit nicht blos für Botaniker geschrieben zu sein scheint.

Digitized by Google

mählich ein ziemlich grosser, lufterfüllter Raum unter der Leimgallerte gebildet, welcher etwa den vierten Theil des Volums der letzteren bilden mag. Da die Spannung der Gase nicht bedeutend die mittlere der Atmosphäre übertreffen kann, so ist es nothwendig, dass ein Theil des Wassers, welches jedenfalls den grössten Theil der Leimmasse bildete, zersetzt wurde, das Gas daher neben C- und N-Atomen wohl auch H und O enthalten werde. Leider bin ich nicht in der Lage, eine Analyse dieses Gases ausführen zu können. Doch sei es gestattet, hier an die neulich von Hoppe-Seyler mitgetheilte Beobachtung von Grubengasgährung zu erinnern.

Fig. 1.

Glaskammer mit Microsporon septicum, cultivirt auf Hausenblasengallerte vom 28. Oct. 1872. Zustand nach 2 Jahren 7 Monaten.

Die Schistomyceten bilden an der Oberfläche der Hausenblasengallerte eine dichte, trüb-weissliche Lage, ebenso in der Umgebung des capillaren Glasröhrchens, welches als Träger des Infectionsstoffes diente, und bilden dieselben hier bucklige Massen, die schon makroskopisch ihre Zusammensetzung aus einzelnen Ballen erkennen lassen. Diese beiden Lagerungsstätten der Schistomyceten werden nun von verschieden weit abstehenden, aber der Oberfläche jener im Allgemeinen parallelen Linien umzogen, die bei mikroskopischer Untersuchung sich ebenfalls als Anhäufungen von Mikrococcen erwiesen, die stellenweise von sehr feinen, nicht gegliederten Fäden durchsetzt werden. Derartige Mikrococcenzonen finden sich sowohl in dem nur Gas, wie in dem die Gallerte enthaltenden Theil der Kammer. Da der erstere ursprünglich ebenfalls mit Gallerte gefüllt war, so geht daraus hervor, dass die Umwandlung eines Theils der letzteren in gasige Körper erst nach der Bildung der Mikrococcenringe stattgefunden hat. In der That kann man nun den Zusammenhang der Gasentwicklung mit der Weiterverbreitung der Spaltpilze direct in dem unteren Theil des Apparats

Digitized by Google

nachweisen. Daselbst sieht man auf der rechten Seite von der Mittellinie von dem äussersten Ringe radiär ausstrahlende Reihen feinster Luftbläschen, neben denen stärkere Vergrösserungen kleine Gruppen von Mikrococcen erkennen lassen. Die Gasentwicklung ist demnach an die Loslösung der in dem früheren Aufsatz beschriebenen beweglichen Bakterienformen geknüpft, welche, nachdem sie sich eine gewisse Strecke von ihrer Ursprungsstätte entfernt haben, sich fixiren und wiederum zu Mikrococcenballen umwandeln.*)

Es ergibt sich aus dieser Beobachtung zunächst die wichtige Thatsache, dass das Microsporon septicum, wenn es mit genügenden Luftmengen in Hausenblasengallerte cultivirt wird, keineswegs untergeht, sondern auf Kosten des Ernährungsmaterials Gas erzeugt, welches ausser Ammoniak wahrscheinlich auch Kohlensäure, vielleicht sogar Kohlenwasserstoffe enthält.

Für derartige Organismen kann die von Pasteur gebrauchte Bezeichnung der Anaërobien acceptirt werden, wenn man voraussetzt, dass dieselben die zu ihrer Weiterentwicklung nothwendigen gasförmigen Stoffe, also namentlich Sauerstoff, durch Zersetzung anderer Körper gewinnen. So lange freier Sauerstoff vorhanden, wird dieser verbraucht, sowie derselbe aber fehlt, gehen in geeigneten Stadien Zersetzungen fester organischer Substanzen vor sich, deren unbrauchbare Reste z. Th. in gasförmiger Gestalt in der Glaskammer angehäuft werden.

Eine weitere Frage, die hier zu erheben wäre, nämlich die, ob das Microsporon sept. Kohlensäure zersetze, wenn kein freier Sauerstoff vorhanden, könnte erst durch besondere Versuche entschieden werden. Jedenfalls stehen schon nach den vorliegenden Thatsachen seiner Entwicklung in den sauerstoffarmen Gewebsflüssigkeiten keine Hindernisse im Wege.

Hieran würde sich dann die Aufgabe knüpfen, zu ermitteln, ob die mit oder ohne freien O cultivirten Mikrosporen die gleichen Eigenschaften besitzen, worüber gleichfalls in späterer Zeit berichtet werden wird.

*) Bei den grösseren, oft kernhaltigen Sporen der Hyphomyceten geht die Loslösung einzelner Gruppen derselben von dem grossen Haufen ohne Eigenbewegungen der einzelnen Zellen vor sich und scheint hier eine Folge der durch die Zellvermehrung bedingten stärkern Spannung an einzelnen Punkten des Haufens zu sein, also eine Art Zerreissung von innen her oder Explosion. Vielleicht gilt auch dasselbe für die Bildung der ersten Mikrococcenballen des Microsporon sept., welche Bd. I. Taf. I. abgebildet wurden, für diejenigen nämlich, welche vor der Bildung von Bakterien entstehen und statt der abgerundeten Gestalt der letzteren zackige Ränder besitzen.

Digitized by Google

§ 3. Verhalten des Diphtheriepilzes in Glaskammer-Culturen.

Diese Form der Schistomyceten, welche ich, wie man sich erinnern wird, von einem genuinen und ausserordentlich schnell tödtlich verlaufenden Fall von Rachendiphtherie gewinnen konnte, zeigte schon bei ihren ersten und natürlich noch unreinen Culturen in der geschlossenen Glaskammer so wesentliche Unterschiede von der Entwicklung des Microsporon septicum, dass schon damals eine Artverschiedenheit angenommen werden konnte. Es handelte sich nun darum, zu ermitteln, ob bei weiterer Uebertragung in ein gleichartiges Medium und unter gleichen Bedingungen dieselben Formen sich wiederholen würden. (Vgl. dieses Archiv Bd. I. S. 16 u. ff.)

Am 5. Tage der Beobachtung hatten sich damals (Nov. 1872) sehr kleine, dunkelbraun gefärbte und feinkörnige Mikrococcenhaufen gebildet, einen Monat später umfangreichere dunkelbraune Massen, daneben in dem erweichten Leim zahllose ausserordentlich kleine Stäbchen.

Weitere Uebertragungen auf andere, mit Hausenblasengallerte z. Th. gefüllte Kammern ergaben, wenn reichliche Massen Ernährungsmaterial vorhanden waren, in mehrfachen Generationen vollständig dieselben Resultate. Es entstanden an den feinen, nur eben mit der Infectionsflüssigkeit aus der älteren Kammer benetzten haarfeinen Glasstäbchen, dunkelbraune fest zusammenhängende Ballenconglomerate, wovon eines, aus dem Jahre 73, auf Taf. II. Fig. 1 dieses Bandes abgebildet ist. Späterhin bildeten sich im Umfang, wahrscheinlich durch Ablösung einzelner Mikrococcen, die schon früher erwähnten ausserordentlich kleinen Stäbchen, an denen ich keine eigene Bewegung habe wahrnehmen können. Doch standen mir damals nur Hartnack Syst. 9—11 zu Gebote, welche für diese Objecte nicht mehr ausreichend sind. Es können daher immerhin kleinere, selbstständige Bewegungen, wie bei den Bakterien des Microsporon sept., stattgefunden haben. Jedenfalls fehlt aber hier die bei dem letzteren so auffällige Wiedervereinigung und Verschmelzung der Bakterien zu contractilen Plasmaballen.

Die weitere Entwicklung gestaltet sich nun so, dass unter der Bildung jener kleinsten Stäbchen die braunen Ballenmassen allmählich aufgelöst werden und die Leimgallerte gleichzeitig verflüssigt wird. Weitere Entwicklungen der Stäbchen kommen nur andeutungsweise vor, indem sich hier und da Gruppen von isolirten oder in Ketten vereinigten Sporen bilden, die grösser als die ursprünglichen sind; daneben entstehen dieselben spiessförmigen Krystalle, wie sie vorher vom Microsporon sept. beschrieben wurden, während die Stäbchen

Digitized by Google

verschwinden; doch möchte ich gerade an diesem Objecte, welches ich damals nur mit mangelhafteren Vergrösserungen beobachten konnte, nicht bestimmt entscheiden, ob nicht schon manche der damals beobachteten Stäbchen vielmehr sehr schmale Krystalle waren. Tafel III. IV. Fig. 5 stellt eine mit System VIII. à Imm. von Seibert und Krafft gezeichnete Gruppe dieser Elemente dar, aus einer Glaskammer No. 6, welche am 29. Decbr. 1872 aus einer älteren Kammer mit diphtheritischen Schistomyceten inficirt wurde. Da diese grösseren Sporen sich weiterhin als noch entwicklungsfähig erwiesen, so können sie als „Dauersporen" bezeichnet werden.

Etwas abweichend gestaltet sich die Entwicklung desselben Spaltpilzes, wenn er auf einen quantitativ unzureichenden Ernährungsboden überpflanzt wird. Fig. 2. Taf. III. IV. zeigt das Resultat eines solchen Culturversuches, der am 10. Novbr. 1872 angefangen wurde. Die Zeichnung wurde am 25. Jan. 1873, wie die vorige, von Herrn H. Strasser entworfen. Die Kammer enthielt diesmal nur eine capillare, der Wandung des rundbauchigen Theils anhaftende Gallertschicht, auf welche ein sehr kleiner Tropfen aus einer der ersten Culturkammern mit Diphtheritis (von demselben Fall wie die unter Fig. 1 abgebildete Kammer) gebracht wurde. Es entwickelten sich hier keine grösseren, dunkelbraunen Ballen, wie in dem vorigen Fall, sondern netzartig angeordnete, ausserordentlich feinkörnige Züge, welche mit ihren namentlich an den Knotenpunkten etwas grösseren Anhäufungen an die protoplasmatische Substanz der thierischen Zellen erinnerten; daneben sehr klein bleibende rundliche Mikrococcenhaufen. Weiterhin zerflossen auch diese Massen und blieben nur wenige Gruppen von Dauersporen, vereinzelt und in Ketten, ganz wie in dem vorigen Fall, übrig, daneben spiessförmige Krystalle. Die Figur ist, wie die vorige, leider nur bei Hartnack Obj. 7 Oc. 3 gezeichnet.

Wenn man in Betracht zieht, dass in keiner der zahlreichen von demselben Objecte abgeleiteten Culturen andere Formen, namentlich nicht Hyphomyceten entstanden sind, wird man wohl zugestehen müssen, dass nur die geringe Menge des Nährbodens diese Form der Entwicklung bedingt habe, deren Endstadien dann wieder vollständig übereinstimmen mit demjenigen, was kräftigere Culturen lieferten. Gleichzeitig aber wird man auch begreifen, dass es gewisse Formen der Entwicklung dieser Schistomyceten gibt, welche wir mit unseren jetzigen Mitteln kaum hoffen dürfen, im erkrankten Organismus nachweisen zu können. Möge man sich daher bei der Untersuchung des letzteren nicht mit negativen Resultaten begnügen,

Digitized by Google

welche nur die Folge der mangelhaften Untersuchungsmethoden sind. Dass in der That eine sorgfältig geleitete histologische Untersuchung auch hier noch weitere und unerwartete Resultate liefert, wird im weiteren Verlauf dieser Arbeit gezeigt werden.

Schliesslich ist es aber noch eine andere Bemerkung, welche ich an diese Beobachtungen anknüpfen möchte. Ich habe früher die Schwierigkeit von Reinculturen aus diphtheritischen Membranen und anderen schistomycetischen Oberflächenerkrankungen besonders hoch veranschlagt. Nach dem Resultat dieser und anderer Culturen scheint aber bei diesen Localaffectionen, bis zu einem gewissen Grade wenigstens, ein ähnliches Ausschliessungsverhältniss zu bestehen, wie zwischen den verschiedenen Infectionskrankheiten selbst. Es kann demnach unter günstigen Umständen schon bei der zweiten fractionirten Cultur, bei welcher organische, nicht entwicklungsfähige Körperbestandtheile ausgeschlossen sind, eine einzige Pflanzenform erzielt werden, von welcher es dann weiter durch das synthetische Experiment festzustellen wäre, ob sie als der Erzeuger der betreffenden Krankheit aufzufassen ist oder nicht. Jedenfalls wird durch dieses Verhältniss das Studium der betreffenden Pflanzenformen bedeutend erleichtert und darf ich dieses jetzt wohl nach dreijähriger Arbeit hervorheben, ohne in den Verdacht leichtsinniger oder vorschneller Beurtheilung zu verfallen.

§. 4. *Ist die Bildung von Mikrococcencolonien eine stete Begleiterin der Schistomycetenentwicklung?*

Während die Glaskammerculturen der bei septischen und diphtheritischen Processen gefundenen Schistomyceten die Ballenbildung als einen der charakteristischeren Zuge darbieten, fragt es sich nun, ob dieselbe bei allen Schistomyceten sich vorfindet. Schon im Jahre 1873 sind mir in den damals begonnenen Culturversuchen Fälle vorgekommen, welche diese Entwicklung keineswegs als eine dieser ganzen Klasse von Organismen zukommende anzunehmen gestatten. Ich führe vorläufig nur einen Fall an, dem sich dann weiterhin andere, durch andere Culturmethoden gewonnene, anschliessen werden.

Im December 1872 hatte ich Gelegenheit, den Trachealschleim eines an Morbillen gestorbenen Kindes frühzeitig nach dem Tode zu Culturversuchen zu verwenden, zu denen, wie in den vorher mitgetheilten Fällen, vor längerer Zeit vorbereitete und rein gebliebene mit Hausenblasengallerte zur Hälfte gefüllte Glaskammern benutzt wurden. Es entwickelten sich aus den implantirten Tröpfchen, welche vorzugsweise Flimmerzellen und Lymphzellen enthielten, daneben

Digitized by Google

nur wenige und unbestimmbare Körnchen, eine grosse Menge feinster Körnchen, die, gleichmässig ausgebreitet, nirgend umschriebene Haufen bildeten. In einigen derselben fanden sich daneben grössere rundliche Sporen mit kleinem glänzenden Kern vor, die sich zu grossen Haufen vermehrten und dann eine schwach röthliche Färbung zeigten; in anderen Kammern fehlten dieselben und waren nur Mikrococcen vorhanden, welche demnach auch hier das constantere und darum voraussichtlich wesentliche Element darstellten. Die Entwicklung dieser letzten Körper war eine sehr schnelle und zeigten sich bei derselben schon am 3. Tage nach der Implantation weitere Formen, welche von den bisher beobachteten völlig abwichen. Es erschienen nämlich an dem Rande der Mikrococcenschicht äusserst zarte Stäbchen, welche lebhafte selbstständige Bewegungen zeigten, bald ruhten, bald in den verschiedensten Richtungen in fast geradliniger, wenig schwankender Bewegung sich durchkreuzten und das Gesichtsfeld weithin durchwanderten. Offenbar strebten sie der Oberfläche der Gallertmasse zu, häuften sich dort an, indem sie senkrecht zur Oberfläche sich aneinander lagerten und hier einen dichten Saum darstellten. Nicht alle indess mochten dies Ziel erreichen, denn in dem Zwischenraum zwischen diesem Bakteriensaum und den ursprünglichen Körnermassen bildeten sich eigenthümlich geschlängelte und verzweigte Ketten sehr zarter Mikrococcen (s. Taf. II. Fig. 3). Obwohl es wahrscheinlich ist, dass diese letzteren aus beweglichen Stäbchen hervorgegangen, will ich dies doch, als nicht direct beobachtet, dahingestellt sein lassen. Die Figur ist einer Glaskammer (No. 8) entnommen, in welche am 2. Jan. 1873 etwas Substanz aus einer älteren Glaskammer übertragen war, und am 6. Jan. desselben Jahres gezeichnet. (Hartn. Obj. 7. Oc. 2.) Dieselben Formen kehrten dann in späteren Culturen stets wieder.

Ich will nun aus dieser Beobachtung keineswegs ohne Weiteres schliessen, dass hier die den Masernprocess veranlassende Schistomycetenform dargestellt sei, wozu andere, synthetische Versuche erst die Berechtigung gewähren würden. Da wir uns hier noch nicht mit dieser letzten Frage zu beschäftigen haben, so bitte ich den unbefangenen Leser, die Mittheilung als ein einfaches Zeugniss dafür anzunehmen, dass es Schistomyceten gibt, welche nicht Mikrococcenballen bilden, sondern mit lebhafter und ausdauernder Bewegungsfähigkeit ausgestattete Stäbchen, oder, nach der Ehrenberg'schen Bezeichnung, Vibrionen bilden; erst indem sie sich seitlich aneinander lagern gelangen sie zur Ruhe, um endlich wieder zu Mikrococcen zu zerfallen. Ueber schwärmende Mikrococcen, d. h. Monaden,

Digitized by Google

habe ich in diesem Fall Nichts beobachtet, vielleicht nur wegen zu geringer und mangelhafter Vergrösserung. Wir werden sehen, dass in anderen Fällen beides, Monaden und Vibrionen, nebeneinander vorkommen und demgemäss eine besondere Gruppe der Schistomyceten, welche man als Monadinen bezeichnen kann, derjenigen der ballenbildenden Mikrosporinen gegenüber gestellt werden muss.

Doch bevor weitere der ersten Gruppe angehörige Formen geschildert werden, mag es genügen, die Verschiedenartigkeit der unter den gleichen Bedingungen cultivirten Schistomyceten durch diese Beispiele recht entschieden hervorgehoben zu haben.

§ 5. *Culturmethoden der Schistomyceten bei Luftzutritt, offener Culturapparat.*

Im Gegensatz zu den Culturen in absolut geschlossenen Glaskammern sind unzweifelhaft andere Methoden wünschenswerth, welche einen Austausch der die vegetirenden Schistomyceten umgebenden Luft mit der übrigen Atmosphäre gestatten, ohne dass körperliche Theile von aussen her auf die Culturobjecte gelangen könnten.

Wenn auch, wie wir kurz sagen wollen, die „geschlossenen Culturen" in der von uns angewandten Form die Entwicklung von Hyphomyceten gestatteten, falls deren Keime absichtlich oder unabsichtlich in die Culturkammer gekommen waren, so blieben dennoch manche Implantationsversuche erfolglos und musste man daher annehmen, dass für manche Formen der Schistomyceten eher noch eine grössere Luftmenge nothwendig sei, als selbst für Hyphomyceten.

Offene Culturen dieser Organismen sind vielfach ausgeführt worden und zwar gewöhnlich, so von Hallier, mit Durchleiten filtrirter Luft durch im Uebrigen geschlossene Glasgefässe; andere begnügten sich mit ganz offenen Culturen, eine Methode der Uncultur, die denn auch das erwünschte Resultat, in allen Fällen die gleichen Formen, lieferte, indem nach Darwin'scher Anschauung der Kampf ums Dasein die gewöhnlichste und frechste Sorte der Schistomyceten zur übermässigen Entwicklung gelangen lässt. Auch Hallier kam zu dem auffällig irrthümlichen Resultat, dass in seinen Culturen sich stets Penicillium entwickelte. Wäre dies wirklich die natürliche Stufenfolge einer Entwicklung desselben Organismus von einfacheren zu complicirteren Formen, so wäre doch wahrlich nicht einzusehen, weshalb dann nicht stets auf frei an der Luft faulenden Substanzen diese höheren Formen erscheinen und weshalb sie, wenn sie erscheinen, immer nur an einzelnen, ganz eng begrenzten Stellen auftreten, um von hier aus grössere oder geringere

Digitized by Google

Flächen zu überziehen. Noch weniger aber wäre es denkbar, dass Uebergangsstadien ein und desselben Organismus als Erzeuger so mannigfach verschiedenartiger Krankheitsprocesse wirksam sein könnten, welche Processe doch vielfach sich geradezu ausschliessen.

Die Hallier'sche Methode war daher sicherlich eine unzureichende und durch ihre Resultate als solche zu erkennende. Dass Hallier, dem doch das grosse Verdienst nicht abgesprochen werden kann, diese schwierige Frage, welche seit so langer Zeit als wissenschaftliches Postulat der Medicin vorgeschwebt hat, praktisch in Angriff genommen zu haben, dennoch auf dem eingeschlagenen Wege beharren konnte, ist nur durch seine fehlende oder mangelhafte Kenntniss der pathologischen Processe erklärlich.

Wenn man sich nun die Frage vorlegt, weshalb diese Versuche zu einem mit den nothwendigen logischen Voraussetzungen nicht übereinstimmenden Resultat führen mussten, so bieten sich nur zwei Wege der Verunreinigung dar, entweder eine mangelhaft gereinigte Aussaat (resp. mit geringerer Wahrscheinlichkeit Unreinheit des Nährbodens), oder eine unzulängliche Filtration des Luftstromes.

Was das Erstere betrifft, so ist, wie ich oben bemerkt habe, bei der Benutzung organischer Stoffe, namentlich aus der Tiefe der erkrankten Organismen, diese Gefahr nicht so bedeutend und kann durch die von mir angegebene Methode der fractionirten Cultur gänzlich eliminirt werden. Die Reinheit des Nährbodens aber muss in jedem Fall durch die Beobachtung constatirt werden.

Ob es nun möglich ist, durch längere Zeiträume hindurch bewegte Luftmasse durch Filtration vermittelst feinporöser Körper von allen körperlichen Theilen zu befreien, muss dahingestellt bleiben, da die Pasteur'schen Versuche, welche dieses zu lehren schienen, weder grössere Zeiträume umfassten, noch mit Anwendung stärkerer Luftströmung angestellt waren. Es hätten daher besondere Versuche der Implantation in solchen Culturapparaten vorhergehen müssen, welche die Aufgabe gehabt hätten, zu zeigen, dass die als Nährboden verwendete Substanz auch bei Anwendung stärkerer Ventilation, als später nöthig gewesen wäre, von Vegetationen frei bleibt.

Da es indess klar ist, dass solche stärkere Ventilation der Apparate für die Vegetation dieser Organismen nicht nothwendig ist, vielmehr der auf dem Wege der Diffusion zu erzielende Gasaustausch hinreichen dürfte, habe ich es vorgezogen, von Ventilationsvorrichtungen gänzlich Abstand zu nehmen und die Diffusion der Gase in meinen Apparaten durch Baumwolllagen zu ermöglichen.

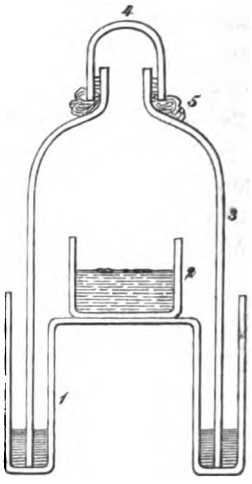
Die als offene, d. h. der Luft zugängliche zu bezeichnenden

Digitized by Google

Culturapparate habe ich bis jetzt in der Zahl von 60 Exemplaren aufgestellt; ihre Form, Art der Beschickung und die an denselben gemachten Beobachtungen sollen nun kurz mitgetheilt werden.

Der offene Culturapparat, welcher in beistehendem Holzschnitt in senkrechtem Durchschnitt abgebildet ist, ist durchweg aus Glas ausgeführt (von der hiesigen Firma Kreidl) und besteht aus einem kreisförmigen Untersatz (1) mit mittlerer, ebenfalls runder Erhebung, auf deren oberer, ebener Fläche das Culturgefäss (2) aufgestellt wird; die zwischen derselben und dem gleich hohen Rande bleibende breite Rinne wird etwa 1 Zoll hoch mit einer Flüssigkeit gefüllt, welche weder in erheblichem Maasse verdunstet, noch Wasser anzieht, also trocknend wirkt, noch auch für Pilzvegetationen geeignet ist. Ich verwende jetzt, nach mannigfachen Versuchen, Mischungen von destillirtem Wasser und Glycerin, dem etwas Kupfervitriollösung zugesetzt wird, so dass eine schwach blaue Farbe entsteht.

Fig. 2.



Senkrechter Durchschnitt eines den Luftaustausch gestattenden Culturapparats.

In diese Flüssigkeit taucht nun die Glocke (3) ein, welche 20 Cm. hoch und 10 Cm. breit ist und in der Rinne und der dieselbe ausfüllenden Flüssigkeit mehrere Centimeter weit nach allen Richtungen verschoben werden kann, was bei den weiteren Manipulationen von Wichtigkeit ist. Oben besitzt dieselbe einen offenen rundcylindrischen Ansatz von 3 Cm. Höhe und 2 Cm. Lichtung, durch welchen die Nährflüssigkeiten in das Culturgefäss eingeführt werden.

Eine kleine, aus dickem Glase gebildete Glocke (4) schliesst endlich diese Oeffnung, ohne dass sie dem Rande derselben aufliegt. Dagegen ruht sie auf einem Wattenringe (5), welcher den engeren Ansatz der Glocke umgibt und auf der kuppelförmigen Oberfläche der letzteren aufliegt.

§ 6. Züchtung der Schistomyceten in den offenen Culturapparaten. Reinigung und Herstellung des Culturbodens.

Die Anwendung der offenen Apparate zur Züchtung von Schistomyceten erfordert nun eine Reihe von Manipulationen, welche, so einfach dieselben an sich sind, doch mit der grössten Sorgfalt ausgeführt werden müssen, um nicht mangelhafte Resultate zu erzielen. Die erste Reinigung der Glasgefässe, welche von einem hierzu eingeschulten Diener ausgeführt wird, geschieht mit stark

Digitized by Google

verdünnten Lösungen von übermangansaurem Kali in destillirtem Wasser, die Flüssigkeit hat eine hellrothe Farbe; das Trocknen und Abputzen der Oberflächen geschieht mit neuem, noch nicht gebrauchtem Seidenpapier, die einzelnen Theile eines jeden Apparats werden sofort nach dem Abputzen zusammengestellt, so dass keine gröbere Verunreinigung der Innenflächen mit Staub mehr stattfinden kann; die Rinne des untersten Gefässes wird sofort mit der schwachen Kupfervitriollösung in Glycerin und Wasser 1 Zoll hoch gefüllt.

So bald als möglich folgt nun die Einfüllung der zur Ernährung der Schistomyceten dienenden Substanzen und gleichzeitig die definitive Reinigung der Gefässe von Keimen, sowie die Anbringung des Watteverschlusses.

Als Culturboden erwies sich auch in diesen Versuchen eine aus Hausenblase gewonnene Leimgallerte, welche die löslichen Salze der erstern enthält, als völlig ausreichend; doch wurden vergleichende Versuche mit Salzlösungen in Wasser und Mischungen derselben mit Leimgallerte gemacht, deren Resultate weiterhin mitgetheilt werden sollen. Bei der Anwendung der Hausenblasengallerte muss man sich nur vor zu starker Concentration hüten, welche der Entwicklung der Schistomyceten, wahrscheinlich durch zu starke Bindung des Wassers, hinderlich ist. Am besten ist eine Gallerte, welche bei dem Anstossen des Gefässes in leichte zitternde Bewegung geräth, auch wegen ihrer vollkommenen Durchsichtigkeit für die Beobachtung am angenehmsten; geringe Differenzen der Concentration scheinen übrigens von keinem Einfluss zu sein.

Die Hausenblase bester Qualität, welche zu diesen Versuchen benutzt wurde, liessen wir zuerst durch etwa 24 Stunden in starkem Alkohol liegen; die Leimgewinnung wurde in einem Becherglase auf dem Wasserbade, oder besser und kürzer in einem Papinian'schen Topf vorgenommen, dessen Boden nur von einer etwa zollhohen Wasserschicht bedeckt war. Das Becherglas wurde in demselben mit feinem Drath an einem Querholz aufgehängt. Eine halbe Stunde reicht hierbei zur völligen Herstellung der Leimlösung hin, ohne dass die groben Fetzen der Hausenblase zerkocht werden, die Lösung wird dann mit Zurücklassung der Flocken und Fetzen in einen schon vorher geheizten Wasserbadtrichter geschüttet und filtrirt sehr schnell in untergestellte kleine Glaskolben, die natürlich vorher sorgfältig gereinigt und im Luftbade über 100° C. erhitzt waren. Dieselben werden dann, mit einer Baumwollkappe versehen, in dem Papinian'schen Topf aufgehängt und hier neuerdings, unmittelbar vor der weiteren Verwendung, eine halbe Stunde lang gekocht.

Digitized by Google

Das Einfüllen der noch warmen Hausenblasengallerte in die Culturgefässe der Apparate geschieht nun mittelst (vorher gereinigten) Trichters und wird sofort gefolgt von der Erhitzung des ganzen Apparates durch Einleiten eines starken Wasserdampfstrahles. Zur Erzeugung der hinreichenden Dampfmenge dient ein kupferner Dampfkessel von kugliger Form und einem Durchmesser von 22 Cm. Der Dampf wird durch ein starkes Kautschuk- und Glasrohr in die Glocke des Culturapparats geleitet, gewöhnlich ungefähr 5 Minuten lang; sodann die obere Oeffnung der Glocke geschlossen.

Um diesen Verschluss, den Anforderungen entsprechend, so herzustellen, dass zwar der Austausch der Gase zwischen dem Glockeninnern und der äusseren Luft nicht behindert, andererseits aber das Eindringen körperlicher Theilchen von aussen her absolut unmöglich ist und endlich die Oeffnung und Verschliessung der Glocke leicht und sicher hergestellt werden kann, habe ich zuerst die kleine in dem Holzschnitt gezeichnete Glasglocke, mit lockerer Watte gefüllt und in einem Trockenkasten stark erhitzt (150 ° C.), in noch heissem Zustande über die Oeffnung der grösseren Glasglocke gestürzt, während mit der anderen Hand das Dampfrohr aus der Oeffnung herausgezogen wurde.

Das Resultat dieser Methode war, dass in den ersten 45 streng nach derselben angestellten Versuchen kein einziger Fall eintrat, in dem eine spontane Verpilzung der eingeschlossenen Culturflüssigkeit sich eingestellt hätte, obwohl einige Modificationen in der Form und der Zusammensetzung des Watteverschlusses vorgenommen wurden. Nur einige Angaben aus meinen Protocollen mögen dieses belegen*): am 2. März d. J. werden die C. A. No. 1 – 8 in der mitgetheilten Weise beschickt und zwar No. 8 mit Hausenblasengallerte, No. 1—7 mit Zusatz von Kali- und Natronsalzen in 1pCt. Lösung und gleicher Menge; am 3. März: C. A. No. 9—13 in derselben Weise behandelt, aber nur mit Hausenblasengallerte beschickt. Die ersten 10 dieser Apparate wurden am 7. März, also 5, resp. 4 Tage später, da sie unverändert eine helle und durchsichtige Beschaffenheit der Gallerte zeigten, zur Implantation von Pilzen benutzt, welche auch sämmtlich positive Resultate erzielten und später im Einzelnen mitgetheilt werden sollen. No. 11, 12 und 13 blieben bis zum 21. April, also 49 Tage, unverändert und wurden dann ebenfalls zur Implantation benutzt.

*) Eine Reihe von Vorversuchen zur Feststellung der Methode wird nicht eingerechnet.

Digitized by Google

Am 6. März wurden die C. A. No. 14—39 beschickt, 14—29 mit Hausenblasengallerte, 30 – 34 mit 1proc. Salzlösungen allein (weinsaures Natron und Ammoniak), in No. 35—39 wurde Condensationswasser aus dem Dampfstrom aufgesammelt. Dieselben blieben bis zur Implantation vollständig unverändert, nur das destillirte Wasser verdunstete allmählich. Die Zeit von der Beschickung bis zur Implantation betrug

Tage: 1 — 2 — 8 — 9 — 10 — 18 — 31 — 33 — 40 — 49 — 77
in Fällen: 3 — 1 — 6 — 4 — 1 — 1 — 1 — 2 — 1 — 1 — 2*)

Viel ungünstigere Resultate ergaben die späteren Versuche, welche am 16. und 19. April und 14. Mai angestellt wurden und 18 Culturapparate umfassten (No. 40—57). Von diesen zeigten Trübungen verschiedener Art 1 am 3., 3 am 5. und 4 am 8. Tage, von denen die letzteren wahrscheinlich schon früher aufgetreten waren, aber erst später, da ich in der Zwischenzeit verreist war, bemerkt wurden.

Wir werden demnach annehmen, und dies ist für fernere Versuche von fundamentaler Wichtigkeit, dass, wenn bis zum 5. oder allerhöchstens 8. Tage Pilzvegetationen in geeigneten Lösungen und Apparaten nicht auftreten, Keime solcher Organismen daselbst nicht vorhanden waren.

Dass ferner bei dieser Anordnung der Versuche die Fähigkeit der Nährsubstanzen, in ihnen schon enthaltene und nicht getödtete, sowie nachträglich auf oder in dieselben gebrachte Keime zur Entwicklung gelangen zu lassen, fortbesteht, lehren die misslungenen Versuche und dann die grosse Reihe der Implantationen in diesen und den älteren Apparaten.

Von nicht geringer Wichtigkeit ist es, den Grund ausfindig zu machen, weshalb in dieser späteren Reihe ungünstigere Resultate erzielt wurden, als in den früheren. Die Vorbereitung des Nährmaterials, die Reinigung der Glasgefässe mit heissen Wasserdämpfen wurde genau in derselben Weise in diesen, wie in jenen Fällen vorgenommen; dagegen wurde bei dem Verschluss der Glasglocken in abweichender Weise verfahren. Während in den ersten 39 Apparaten die Glaskappen mit der Baumwolle zugleich stark erhitzt wurden, mindestens auf 150° C., hatte ich dies in der letzten Reihe unterlassen und die Glaskappen nur unmittelbar vor dem Aufsetzen einem Salicyl-Spray ausgesetzt. Diesem Umstande möchte ich das

*) Die grössere Anzahl der Fälle (23 zu 21) rührt davon her, dass 2 derselben vor der Implantation Zusätze von Salzen erhielten.

Digitized by Google

Eintreten derjenigen Fälle von Pilzentwicklung zuschreiben, welche an der Oberfläche der Gallerte entstanden und ausschliesslich Hyphomyceten lieferten. In 3 Fällen dagegen (No. 40—42, am 16. April beschickt) entwickelten sich in der Tiefe der Gallerte Fadenpilze und glaube ich daher annehmen zu dürfen, dass hier, sei es durch mangelhaftes Kochen, Keime der Zerstörung entgangen oder, wahrscheinlicher, durch mangelhaften Verschluss bei dem Abkühlen solche nachträglich hineingelangt seien. Ich werde demnach im Weiteren wieder Erhitzung der Glaskuppeln in Anwendung ziehen.

Bezüglich der Möglichkeit einer Neuerzeugung von Keimen in diesen Fällen oder, nach modernster Bezeichnung der Abiogenesis, will ich hier nur Weniges, aber wie mir scheint Schlagendes aus diesen Versuchen ableiten. Die Anhänger dieser Theorie stützen sich immer darauf, dass, wenn eine sonst leicht verpilzende Substanz diese Eigenschaft, nach dem Kochen und dem Ausschluss von aussen her auf dieselbe gelangender Keime, nicht mehr zeigt, durch die Erwärmung mit den Keimen auch die Fähigkeit, Keime abiogenetisch zu erzeugen, zerstört worden sei. Es ist dies allerdings ein vollständiger Zirkelschluss, der, wenn er auf Thatsachen begründet wäre, freilich eine Widerlegung der Abiogenese unmöglich machte. Allein wie stellt man sich denn eigentlich diese Schöpfungsgeschichte im Kleinen vor? Wenn wir eine gleichartige Flüssigkeit, oder in unserem Fall Gallerte, in der Weise aufbewahren, dass von aussen keine Keime hineingelangen können, so kann eine Abiogenese doch nur durch die inneren Bewegungen der Molekule in dieser Substanz entstehen. Da dieselbe aber vollkommen gleichartig in allen ihren Schichten zusammengesetzt ist, so kann diese vivipare Bewegung nur entweder in gleichen Horizontalebenen der Substanz entstehen, wenn etwa das physikalische Moment einer gewissen Belastung auf den Vorgang von Einfluss wäre, oder an der Oberfläche, wenn die Berührung mit der Luft das wirksame Princip in sich schliessen würde. Die Beobachtung in allen unseren Fällen zeigt aber, dass, wenn Pilze entstanden, seien dieselben Hypho- oder Schistomyceten, sie immer aus einzelnen Herden entstehen, die, wenn sie in der Tiefe der Gallerte entstehen, nach allen Seiten, also kuglig sich ausbreiten, an der Oberfläche dagegen halbkuglig oder schichtenförmig. Wie ist es nun denkbar, dass nur gerade an ganz wenigen Punkten einzelner weniger Gefässe diese Keime sich entwickeln und dazu noch keineswegs zu gleicher Form, sondern in der allermannigfachsten Weise? Denn auch hier sieht man, dass Hypho- und Schistomyceten ihre Form und Entwicklung beibehalten, selbs

Digitized by Google

wenn sie in ein und demselben Gefäss sich nebeneinander entwickeln. Wie sollte es aber auch ferner verträglich sein mit der Annahme einer Abiogenesis, wenn wir unter so vielen Versuchen doch eben nur in einigen wenigen Pilze entstehen sehen und uns dabei von den Fehlern, welche dieses mangelhafte Resultat in gewissen Reihen herbeigeführt haben, mit grosser Wahrscheinlichkeit Rechnung geben können?

Dass Huizinga, welcher in neuerer Zeit die Idee der Abiogenese niederer Organismen am entschiedensten und scheinbar auch am zweckmässigsten verfolgt, andere Resultate erhalten, wundert mich nicht, denn ich kann seine Thonplatten, deren er sich zum Abhalten der Keime bedient, für kein besonders brauchbares Material halten. Nicht, dass ich glaube, dass dieselben, wenn sie gut ausgewählt sind, Keime durchlassen, sondern deshalb, weil sie nöthigen, eine starre Platte einem abgeschliffenen Glasrand anzupassen und die Fugen durch Kitt zu verschliessen. Hierbei, bin ich überzeugt, können Undichtigkeiten und selbst grössere Lücken übrig bleiben, ohne dass es leicht ist, dieselben wahrzunehmen.

Doch mögen die Fehler in diesem oder einem andern Umstande liegen, gewiss ist, dass, da der den Durchtritt von Luftkeimen verhindernde Verschluss keinen Einfluss auf die Nährsubstanzen ausübt, diese ohne in ihnen enthaltene oder von aussen in sie gelangende Keime keine Pilzentwicklungen geschehen lassen. Ich könnte hierfür noch zahlreiche Versuche mit Eierweiss, Salzlösungen u. s. w. anführen, doch würde diese Cumulation von Erfahrungen nicht mehr beweisen und nur zu weit von dem vorgesteckten Ziel mich abführen.

Ich verlasse diesen Gegenstand mit dem Bemerken, dass für mich wenigstens bis jetzt kein Beweis der Abiogenese geliefert zu sein scheint, ob dieselbe auf einem anderen Wege realisirt, lebendiges Eiweiss, Bioplasma erzeugt werden könne aus leblosem Stoff, darüber können wir gegenwärtig durchaus keine Vermuthung äussern. Begnügen wir uns daher mit der Sicherheit, welche für unsere Versuche ausreicht, dass aus leblosem Eiweiss und ähnlichen Kohlenstoffverbindungen ohne Keime kein organisirtes Plasma entsteht.

§ 7. *Implantation von Keimen in den filtrirter Luft zugänglichen Culturapparaten.*

Die Implantation von Keimen in die offenen Culturapparate, sowie die Entnahme von Proben erfordert wiederum andere Vorsichtsmaassregeln, damit nicht bei der Abnahme der Glaskappen Verunreinigungen in das Innere des Apparats und auf das Nährmaterial gelangen.

Digitized by Google

Um diese Gefahr zu vermeiden, wurden zuerst stets mehrere, mindestens zwei Apparate, mit den gleichen Keimen inficirt und, während dem einen Proben entnommen wurden, der andere bis zum Ende der Beobachtung uneröffnet gelassen. Es zeigte sich durchweg, dass die bis jetzt untersuchten Vegetationen von Schistomyceten stets gleichbleibende Eigenschaften zeigten, welche die Unterscheidung der Arten schon bei makroskopischer Betrachtung hinreichend gestatteten. Auch konnte, was nicht minder wichtig ist für die Beurtheilung der Vorgänge in den Apparaten, constatirt werden, dass die Entwicklung nur von den willkürlich inficirten Punkten ausging. So wurden die inficirenden Substanzen als 2—4 kleinste Tröpfchen an die Oberfläche der Gallertmasse gebracht, oder in die Tiefe derselben versenkt, und es entwickelten sich stets ausschliesslich von diesem Punkt aus kuglige Bildungen, die als solche noch zu erkennen waren, nachdem die ganze Gallertmasse verflüssigt war oder ring- oder strahlenförmige Ausbreitung der Pilzmassen an der Oberfläche. Gestalt und Farbe der entwickelten Pilze bot für die gleichen Keime eine so grosse Uebereinstimmung dar, dass an der Uebereinstimmung der Arten nicht gezweifelt werden konnte. Niemals habe ich beobachtet, dass nach der Entnahme von Proben andere Formen auftraten, als diejenigen, welche schon vorher in dem Culturapparat vorhanden waren.

Die Eröffnung der Culturapparate, welche demnach vollständig den Anforderungen entsprach, wurde unter Anwendung eines Sprühapparats ausgeführt, der, in etwas grösseren Dimensionen ausgeführt, als die zu therapeutischen Zwecken üblichen, eine längere Anwendung und eine kräftigere Zerstäubung gestattet. Die zu zerstäubende Flüssigkeit befindet sich in einer Flasche mit einer oberen und unteren Oeffnung; die obere ist mit einem durchlöcherten Kautschukstopfen versehen, dessen Bohrloch ein zweimal rechtwinklig gebogenes und capillar auslaufendes Glasrohr enthält, durch dessen untere Oeffnung, vermittelst eines Kautschukrohrs der gläsernen Zerstäubungsröhre der Inhalt der Flasche zugeführt wird. Sämmtliche Theile sind an einem Universalhalter angebracht und kann durch ihr Höher- und Tieferstellen die Menge der zerstäubten Flüssigkeiten regulirt werden.

Vor der Eröffnung eines Culturapparats wird zuerst die ganze Oberfläche desselben einem starken Spray ausgesetzt, so dass sie vollkommen gleichmässig befeuchtet wird. Hierdurch werden die Keime, welche sich an der Oberfläche des Apparats angesammelt haben, getödtet oder wenigstens fixirt und dadurch verhindert, dass

Digitized by Google

sie bei dem Abheben der Glaskappe in das Innere des Culturapparats hineingelangen.

Bevor nun die Kappe entfernt wird, richtet man den Dampfstrahl etwas höher, so dass die Hauptmasse desselben über den Culturapparat fortzieht, ohne ihn direct zu treffen. Die Glaskappe wird während des Abhebens in den Dampfstrahl gehalten, die Proben mit frisch ausgezogenen Glasröhrchen entnommen, dann die Glaskappe wieder aufgesetzt, die Oberfläche des Culturapparats abgetrocknet.

Als desinficirende Substanzen habe ich bis jetzt im Zerstäubungsapparat hypermangansaures Kali, Salicylsäure und in neuester Zeit, in Folge der vorstehend mitgetheilten Arbeit des Herrn Bucholtz, benzoësaures Natron angewendet. Die Resultate boten keine Verschiedenheiten dar, doch möchte ich der erstern Substanz für diesen Zweck den Vorzug geben, da dieselbe nur eine beschränkte, mit ihrer schnell vor sich gehenden Zersetzung beendete Wirksamkeit hat. Es ist daher nicht zu fürchten, dass, wenn mit dem Spray geringere Mengen derselben in die Apparate gelangen, die daselbst künstlich implantirten Schistomyceten zerstört werden, während andrerseits die in dem Spray enthaltenen Keime sicher zerstört werden. Die Salicylsäure ist ausserdem unangenehm durch die heftig reizende Wirkung, welche sie auf die Athmungsorgane ausübt, ein Uebelstand, der dem benzoësauren Natron vollständig abgeht. Das letztere dürfte sich daher besonders für Inhalationen bei Nasen- und Bronchialkatarrhen eignen, bei welchen Zuständen ich bereits mehrmals die besten Erfolge seiner Anwendung gesehen habe.

Ausserdem wurden bei einer Anzahl von Culturapparaten Desinficientien angewendet, mit welchen der Watteverschluss imprägnirt war, und zwar benutzte ich Carbol- und Salicylwatte aus der Schaffhausener Fabrik. Die erste erscheint für diesen Zweck ungeeignet, indem die flüchtige Carbolsäure sich der Luft des Apparats beimischt und die auf die Nährsubstanz gebrachten Keime tödtet. So ergaben drei Culturapparate (No. 27—29), welche bei ihrer Beschickung mit starker Carbolwatte verschlossen waren, bis jetzt negative Resultate nach der Einführung sonst entwicklungsfähiger Keime. In anderen Fällen, so namentlich bei Verbänden, dürfte diese Eigenschaft einen Vorzug gegenüber nicht flüchtigen Desinfectionsmitteln darstellen. Dass keine Unterschiede zwischen dem Verschluss mit Salicylwatte und erhitzter (Bruns'scher) Watte sich ergeben, ist wohl natürlich nach dem Grundsatz: corpora non agunt, nisi soluta.

Ich werde demnach fernerhin bei der Anwendung des hyper-

Digitized by Google

mangansauren Kalis und des benzoësauren Natrons bei dem Spray und der erhitzten einfachen Watte als Verschlussmaterial der Apparate stehen bleiben.

§ 8. *Objectträger-Culturen.*

Wenn es auch nur nach den beiden vorstehend beschriebenen Culturmethoden gelingt, eine principielle Entscheidung über die Vegetationsverhältnisse der Schistomyceten herbeizuführen, indem die erste derselben vor Ausschliessung von späteren Verunreinigungen absolut sichert, die zweite beliebig lange Zeit hindurch bei ungehindertem Luftwechsel die Entwicklung zu verfolgen gestattet, so blieb dennoch das Bedürfniss nach einer Methode bestehen, welche Leichtigkeit in der Herstellung des Beobachtungsobjects vereinigt mit der Möglichkeit, alle Theile desselben bei starker Vergrösserung zu durchmustern. Es war hierbei weniger nothwendig, die zu beobachtenden Schistomyceten in allen Stadien fortlaufender Entwicklung zu beobachten, als vielmehr ihre An- oder Abwesenheit und den Beginn ihrer Entwicklung zu constatiren.

Das auf Taf. I. Fig. 2 abgebildete Vorkommen netzartiger, protoplasmatischer Bildungen, welche der Diphtheriepilz bei Anwesenheit spärlichen Nährmaterials hervorbrachte, legte die Möglichkeit nahe, dass auch im erkrankten Organismus Entwicklungsstadien der S.m. vorkommen können, welche von den gewöhnlichen Formen der protoplasmatischen Körpergebilde gar nicht oder nur schwierig unterschieden werden können. Ebenso können kleinste und vereinzelte Mikrococcen mit Sicherheit nur dann als solche erkannt werden, wenn es gelingt, ihre Vermehrung durch directe Beobachtung festzustellen. Wenn aber diese Organismen aus unscheinbaren Anfängen sich zu unverkennbaren Formen weiter entwickelten, dann war ja in einem solchen Object das Mittel geboten, dieselben durch Ueberführung in ihrer Weiterentwicklung günstigere Apparate zu den weiteren und vollkommensten Stadien ihrer Formentwicklung gelangen zu lassen, die für diese Organismen überhaupt erreichbar sind.

Erst nach vieljährigen, fehlgeschlagenen Versuchen bin ich in den Besitz eines Kittes gelangt, der gestattet, aus den gewöhnlichen Object- und Deckgläsern Kammern herzustellen, die allen Anforderungen entsprechen, die Flüssigkeit des Objects nicht verdunsten lassen und ihre chemische Beschaffenheit ebensowenig wie die Lebensfähigkeit vorhandener Keime verändern. Es besteht derselbe aus einem Theil Wachs und drei Theilen Colophonium. Um mittelst

Digitized by Google

desselben einen Rand an den Objecten herzustellen, wird durch einen an der Gaslampe erwärmten Glasstab nur wenig von der Masse geschmolzen und mit dem Glasstabe an den Rand des Glases gebracht, welches entweder dem Objectglase ohne Zwischenlage aufgelagert oder durch drei Kitttröpfchen gestützt wird, wenn man etwas geräumigere Kammern herstellen will.*)

Die Object- und Deckgläser reinige ich vorher durch einen Spray von übermangansaurem Kali, der ausserdem den Zweck hat, die Luftstäubchen während der Operation zu entfernen, resp. unschädlich zu machen. Es ist nicht schwierig, dabei durch grosse Uhrgläser u. dgl. die Oberfläche der Gläser nach ihrer Abtrocknung vor der weiteren Besprengung mit dem Desinfectionsmittel zu wahren. Die Abtrocknung geschieht stets mit Seidenpapier, dem einzigen Material, welches sich hierzu eignet, während Baumwolle und Leinen gern Fasern zurücklassen, Leder aber nach der Befeuchtung zu starr wird.

Man kann mittelst dieser so einfachen, aber allerdings ebenfalls nur in sauberen Händen erfolgreichen Methode dieselben wichtigen und principiellen Fragen zur Entscheidung bringen, für welche schon die anderen Methoden verwendet wurden. Nur muss man sich mit den Anfangsstadien der Entwicklung begnügen, welche auch bei dieser Methode niemals ausbleiben. Als allgemeine Regel gilt, dass die Präparate ausser dem Nährmaterial Luft enthalten müssen.

Als Nährsubstanz wende ich hierbei gewöhnlich Hühnereiweiss, noch besser Taubeneiweiss an, welches letztere eine wundervolle Klarheit und Farblosigkeit besitzt. Die Eier werden vorher mit übermangansaurer Kalilösung gewaschen, mit geglühter Scheere in der Mitte zwischen beiden Polen eine kleine Oeffnung gemacht und ein an beiden Enden fein ausgezogenes, durchweg stark erhitztes Glasröhrchen eingeführt, die Spitze im Innern des Eierweisses an der Schale abgebrochen, was durch kleine Kunstgriffe bei der Herstellung der Röhren sehr leicht gelingt. Der atmosphärische Ueberdruck treibt dann das klare Eierweiss in das Röhrchen; die Gegend der Chalazien muss natürlich vermieden werden. Weitere Röhrchen, welche ich, um mehr zu gewinnen, durch Ansaugen mit dem Munde oder der Wasserluftpumpe fülle, sind schon verdächtig und müssen

*) Auch den Glycerinleim, den ich nun schon seit vielen Jahren zum Einschmelzen mikroskopischer Präparate mit ausgezeichnetem Erfolg anwende, entnehme ich seiner Flasche mit einem erwärmten Glasstabe, wenn es sich nicht um die massenhafte Herstellung von Präparaten handelt. Es erleichtert dieser kleine Kunstgriff die Anwendung der Methode bedeutend.

Digitized by Google

vor ihrer Verwendung längere Zeit im zugeschmolzenen Zustande beobachtet werden. Niemals habe ich bei dem ersten, aus guten Eiern gewonnenen Eierweiss Pilze oder überhaupt Trübung auftreten sehen. Sehr oft gelingt es sogar, wenn die Luft vorher durch den Spray gereinigt war, in dieser Weise eine Probe zu entnehmen, ohne dass das Ei, dessen Oeffnung mit Colophoniumkitt geschlossen wurde, später faulte, wogegen die kleinste nicht geschlossene Verletzung unfehlbar Fäulniss herbeiführte.

Wenn Huizinga das Eierweiss für einen Körper erklärt, welcher für die von ihm angenommene Abiogenese keine besonders günstigen Eigenschaften besitzt, so scheint mir dieses nur zu beweisen, dass dasselbe verhältnissmässig leicht in reinem, von Keimen freiem Zustande zu gewinnen ist. Dass dasselbe aber andererseits ein vortreffliches Mittel ist, die verschiedenartigsten Keime von Schistomyceten zur Weiterentwicklung zu bringen, davon habe ich mich auch mittelst der vorher beschriebenen offenen Culturapparate überzeugt, indem ich für einen Theil der Vorversuche Eierweiss als Nährmaterial benutzt habe. In einem Fall habe ich dasselbe uninficirt mehrere Monate lang in einem solchen Apparat aufbewahrt und nach der früher beschriebenen Methode wiederholt Proben untersucht und pilzfrei gefunden.

Eine andere irrige Meinung führt Billroth (Coccobakterien) von dem Eierweiss an, von dem er behauptet, dass dasselbe ohne Auftreten von Schistomyceten faulen könne. Es kommt auch hier auf den Zeitpunkt an, in welchem untersucht wird. Im Beginn der Fäulniss ist es schwer, die meist sehr grossen Mikrococcen- und Bakterienformen zu übersehen. Wenn die Flüssigkeit aber, um so zu sagen, ausgegohren ist, kann der Nachweis Schwierigkeiten haben, wie in geklärtem Bier und Wein.

Der vortrefflichen Eigenschaft des Eierweisses als Nährboden für Schistomyceten würde ich gern durch seine weitere Anwendung auch in den offenen Culturapparaten Rechnung getragen haben, wenn es mir nicht bei diesen erwünscht gewesen wäre, eine starre Grundlage zu haben, in welcher die Formen der sich entwickelnden S.m. in reinerer, ihre Charaktere besser zeigender Weise hervortreten und sogar dauernd conservirt und schnittfähig gemacht werden können. Doch gedenke ich späterhin in solchen Fällen, in denen die Entwicklung auf reiner Hausenblasengallerte Schwierigkeiten darbietet, diese mit einer dünnen Eiweissschicht zu überdecken.

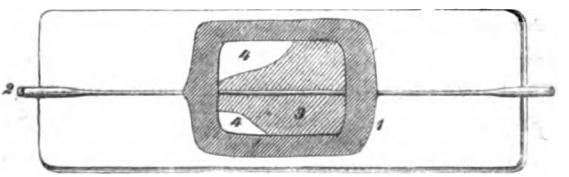
Die vorher beschriebene Anwendung von Objectträgerculturen gestattet nun, abgesehen von ihrer leichteren Handhabung, noch

Digitized by Google

manche Modification, welche zur Entscheidung wichtiger, die Entwicklung der S.m. beherrschender Vorgänge Beiträge liefert.

So lässt sich mit dieser Methode in sehr einfacher Weise für die Frage der Abiogenesis dasselbe erreichen, was Gscheidlen durch seinen Mischungsapparat gezeigt hat. Die Substanz, welche angeblich Organismen erzeugt, wird, wie gewöhnlich, zwischen Object- und Deckglas eingeschlossen und festgekittet. Ihre Reinheit und Freibleiben von Organismen lässt sich dann vollkommen controlliren. Zugleich mit der Flüssigkeit wird aber ein äusserst feines Capillarrohr, gewöhnlich von platter, bandförmiger Gestalt in das Präparat eingeschmolzen.

Fig. 3.



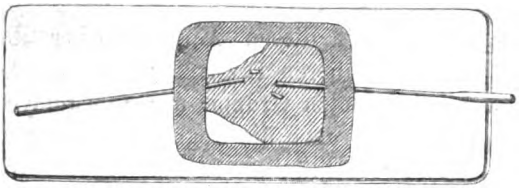
Objectträger-Culturapparat zur Demonstration der biogenetischen Entstehung der Schistomyceten. 1. Kittrand. 2. Platte, capiliare Glasröhre, unter dem Deckglas eingeschmolzen. 3. Nährflüssigkeit, Eierweiss. 4. Luft.

Diese Röhrchen können ohne Schwierigkeit, wie ich von Herrn F. C. Geissler gelernt habe, aus plattgedrückten Glaskugeln gezogen und dann durch erneuertes Erwärmen immer dünner und dünner ausgezogen werden. Die Oberflächen bleiben zwar immer noch etwas gewölbt, doch findet die Beobachtung des Inhalts keine Schwierigkeit, wenn, wie in dem vorliegenden Fall, eine stark lichtbrechende Flüssigkeit diese gekrümmten Flächen einhüllt. Man kann daher solche mikroskopische Vergrösserungen anwenden, welche die kleinsten Mikrococcen in dem Glasröhrchen zu unterscheiden gestatten.

Wochenlang habe ich in solchen Präparaten die die Röhrchen umgebende Flüssigkeit frei von Organismen bleiben sehen, während der Inhalt von denselben erfüllt wurde, so weit derselbe ein flüssiger war. Nun hat es ferner keine Schwierigkeit, die Röhre zu zerbrechen, ohne die äussere Luft mit dem Inhalte des Objects in Berührung zu bringen. Zu diesem Zwecke wird die Kittmasse auf der einen Seite des Deckglases mit einem erwärmten Glasstabe erweicht, und das hierdurch gelockerte Stäbchenende gegen das fixirte Ende verschoben, bis das sich bogig krümmende Röhrchen bricht.

Digitized by Google

Fig. 4.



Derselbe Apparat nach dem Zerbrechen der Capillarröhre.

Will man den Bruch an einer vorher bestimmmten Stelle erfolgen lassen, so kann man diese entweder noch etwas dünner machen, als das übrige Rohr, oder daselbst eine winklige Knickung anbringen. Die Methode gestattet, wie die von Gscheidlen, den Gegenbeweis gegen die Abiogenese zu führen, doch darf man nicht zu lange warten, da die in enge Capillaren eingeschlossenen S.m. bald absterben.

Noch einfacher wird dieses Ziel erreicht, wenn man inficirte und nicht inficirte Eierweisstropfen nebeneinander in demselben Object einschliesst und dieselben später erst zum Zusammenfliessen bringt, nachdem man sich überzeugt hat, dass nur in dem infeirten Tropfen Entwicklung dieser Organismen stattfindet.

Ueberdies ist auch die Einwirkung einer grösseren oder geringeren Luftmenge, der Wärme und des Nebeneinandervorkommens verschiedener Formen mittelst dieser Methode leicht zu verfolgen. Selbstverständlich müssen in dem letzteren Falle stets mehrfache, sonst gleich hergerichtete Objecte vorhanden sein, von denen die einen zur Controlle der andern dienen.

Ganz vorzüglich endlich eignet sich die Methode zur Entscheidung der An- oder Abwesenheit von Pilzkeimen in festen Geweben, Geschwülsten, erkrankten Organen u. s. w., denen man im lebenden Zustande mit einem guten, natürlich sorgfältig gereinigten Doppelmesser*) Schnitte entnimmt. Ich werde weiterhin, bei der Be-

*) Eine Modification des Valentin-Treitz'schen Doppelmessers, welche ich dem hiesigen Instrumentenmacher, Herrn J. Stelzig, angegeben, hat sich in der trefflichen Ausführung desselben so bewährt, dass ich es den Fachgenossen zu empfehlen wage. Dasselbe beruht auf einer symmetrischen Construction der beiden Messer, deren vordere Enden zusammengebogen gegeneinander federn. Indem die mittlere stärkere Rippe elastisch in Anspruch genommen wird, stellen sich die auf beiden Seiten befindlichen Schneiden parallel, ohne selbst gespannt zu werden. Es gelingt hiermit, weichere und härtere Objecte gleich gut zu behandeln und benutze ich einen einzigen solchen Schnitt sehr oft zur ersten Orientirung über die Beschaffenheit selbst kleiner Objecte oder solcher Präparate, deren Aussehen nicht verändert werden soll.

Digitized by Google

sprechung dieser Frage, einen solchen, sehr charakteristischen Fall mittheilen.

Ich begnüge mich mit diesen Angaben über die Methoden, deren ich mich zu einer näheren Erforschung der grossen, so wichtigen und so wenig bekannten Gruppe der Schistomyceten bedient habe, indem ich hoffe, dass auch die Gegner, zu denen zwar manche voreingenommene und beschränkte Liebhaber des Alten (Nasuti nannte solche Harvey), aber auch hochgeschätzte und -gebildete Naturforscher gehören, sich überzeugen werden, dass hier nur Resultate gewissenhafter und methodisch fortgebildeter Untersuchungen vorliegen. Ich muss daher in nachdrücklicher Weise diejenigen Verdächtigungen zurückweisen, welche z. Th. schon im Voraus gegen derartige, von Medicinern unternommene Untersuchungen gerichtet wurden, und hoffe, dass die deutschen Naturforscher weniger Gewicht legen werden auf die Aufrechthaltung einer zunftmässigen Gliederung ihrer Genossen, als auf die objective Untersuchung. einer Frage, welche eben mehrere Gebiete der Naturwissenschaften in gleichem Maasse berührt.

V. Morphologie und Systematik der Schistomyceten (im nächsten Hefte).

Erklärung der Abbildungen. (Taf. II.)

Fig. 1. Weitere Entwicklung des Microsporon diphthericum in zugeschmolzener Glaskammer, auf Hausenblasengallerte cultivirt. Würzburg 1873.

Fig. 2. Dasselbe bei ungenügendem Ernährungsmaterial.

Fig. 3. Monadina morbillosa, in eine Glaskammer übertragen am 2. Jan. 1873, gezeichnet am 6. Jan. 1873 (Würzburg).

Berichtigung.

Auf S. 107, 109, 111 lies in den Ueberschriften Schistomyceten statt Schistomykosen.

Digitized by Google

Fig. 1.

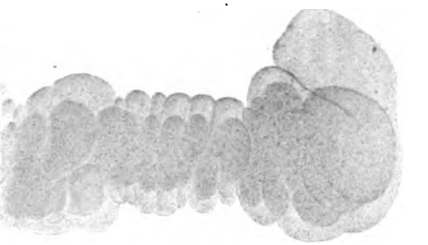


Fig. 2

Fig. 3

Digitized by Google

LIBRARY
OF THE
UNIVERSITY
OF
CALIFORNIA

Digitized by Google

IV.

Ueber die therapeutische Verwendung des Sauerstoffs.

Von

Prof. Dr. R. Buchheim.

Nachdem die Bedeutung des Sauerstoffs für die Athmung erkannt worden war, drängte sich sehr bald der Gedanke auf, eine vermehrte oder verminderte Zufuhr von Sauerstoff zu dem Körper zu therapeutischen Zwecken zu verwerthen. Gelang es, nach Maassgabe der Zufuhr von Sauerstoff zu den Lungen den Stoffwechsel nach Belieben zu erhöhen oder herabzusetzen, so würde man gewiss ein ausserordentlich wichtiges Mittel zur Beseitigung vieler krankhaften Zustände in den Händen gehabt haben. Die an Kranken erzielten Resultate entsprachen den grossen auf den Sauerstoff gesetzten Hoffnungen nicht, doch liessen sich die Aerzte dadurch nicht abschrecken. Der Gedanke an die therapeutische Verwendbarkeit des Sauerstoffs drängte sich immer von Neuem auf und so sind jene Versuche von dem Ende des vorigen Jahrhunderts bis in die neueste Zeit fortgesetzt worden. Es ist daher wohl der Mühe werth, sich die Frage vorzulegen, wie weit eine Sauerstofftherapie möglich ist.

Wie L. Meyer nachgewiesen hat, besitzt das Blutplasma kein grösseres Absorptionsvermögen für den Sauerstoff, als das darin enthaltene Wasser. Unter gewöhnlichem Luftdruck und bei Körpertemperatur würde das Blut nur sehr wenig Sauerstoff aufzunehmen vermögen, wenn dasselbe nicht einen Bestandtheil enthielte, der den Sauerstoff chemisch bindet, das Hämoglobin. Dieses ist daher als der hauptsächlichste Träger des Sauerstoffes anzusehen. Die Entdeckung L. Meyer's ist von keiner Seite bestritten worden, vielmehr haben alle späteren Untersuchungen sie bestätigt, so dass wir sie jetzt wohl als vollkommen gesichert ansehen dürfen. Die Verbindung des Sauerstoffs mit dem Hämoglobin, das Oxyhämo-

Digitized by Google

globin, zeigt nun ein eigenthümliches Verhalten. Sie ist nur locker, bei 0° jedoch etwas fester und daher auch haltbarer. Bei Körperwärme dagegen zerfällt sie fortwährend in Hämoglobin und Sauerstoff, den sie im luftleeren Raume vollständig abgibt. Bei niederem Druck vermag daher auch das Hämoglobin nicht soviel Sauerstoff aufzunehmen, wie bei gewöhnlichem Atmosphärendruck. Steigt der Druck noch weiter, z. B. auf 10 Atmosphären, so wird zwar das Blut nach P. Bert*) etwas sauerstoffreicher, dies rührt aber wahrscheinlich daher, dass bei so starkem Druck das Blutplasma mehr Sauerstoff als gewöhnlich zu absorbiren vermag. Für die Annahme einer höheren Sauerstoffverbindung ist die Sauerstoffdifferenz nicht gross genug. Merkwürdiger Weise wird selbst durch so hohen Druck die Dissociation des Oxyhämoglobins, d. h. das beständige Freiwerden von Sauerstoff aus demselben nicht gehindert, da sonst das Leben unmöglich sein würde. Vielleicht geschieht dies jedoch bei noch höherem Druck, welcher daher auch den Tod herbeiführt.

Aus der leichten Zersetzbarkeit des Oxyhämoglobins ergibt sich, dass es sehr schwer ist, die Menge des Sauerstoffs zu bestimmen, welche sich mit dem Hämoglobin verbinden kann. Daher haben auch die bisherigen Analysen kein ganz übereinstimmendes Resultat ergeben. Hoppe-Seyler, Dybkowsky und Preyer fanden bei + 14° für 1 Grm. Hämoglobin im Mittel 1,19 C.-C. Sauerstoff bei 1 Met. Druck, Strassburg jedoch nur 0,448—0,885.

Die Grösse des in dem Blute enthaltenen Sauerstoffvorraths ist daher abhängig von der Menge des darin befindlichen Hämoglobins. Da nun diese selbst im gesunden Zustande beständigen Schwankungen unterworfen ist, so bleibt auch die Menge des im Blute vorräthigen, locker gebundenen Sauerstoffs nicht gleich. Im Durchschnitt ist sie hinreichend, um das Leben 1—2 Minuten lang zu erhalten. Verschliessen wir die Luftröhre eines warmblütigen Thieres, so finden wir, dass nach Ablauf der angegebenen Zeit das Blut entweder nur noch Spuren von Sauerstoff enthält, oder ganz frei davon ist.

Obgleich der Sauerstoffvorrath unseres Blutes in Folge der wechselnden Hämoglobinmengen beständigen Schwankungen ausgesetzt ist, so erwächst doch unter gewöhnlichen Verhältnissen daraus kein Nachtheil. Das arterielle Blut gibt nämlich auf seinem Wege durch den Organismus nur einen Theil seines Sauerstoffvorrathes ab, je nach der Menge der gerade vorhandenen oxydabeln Stoffe.

*) Comptes rendus Vol. 75. p. 543. 1872.

Digitized by Google

Während das Carotidenblut des Hundes im Mittel 17 Vol.-pCt. Sauerstoff (auf 0° und 1 Meter Druck berechnet) enthält, finden sich im Venenblute immer noch 8—12 Vol.-pCt. Sauerstoff. Ist nun das Blut etwas weniger reich an Hämoglobin, so kehrt dasselbe um so sauerstoffärmer zu dem rechten Herzen zurück. So vermag also das Blut auch bei wechselndem Sauerstoffvorrathe immer dieselben Sauerstoffmengen an die oxydirbaren Körperbestandtheile abzugeben. Nur dadurch wird es möglich, dass Kranke, deren Hämoglobinmengen noch unter die physiologischen Grenzen herabgesunken sind, fortleben können. Bei normalem Hämoglobingehalte, aber niederem Luftdruck, bei welchem sich nach Mathieu und Urbain, sowie nach Bert der Sauerstoffvorrath des Blutes vermindert, tritt wahrscheinlich dieselbe Ausgleichung ein und macht so das Leben auf hohen Bergen möglich.

Wenn das venöse Blut durch die Lungencapillaren strömt, so wird es wieder in arterielles umgewandelt. Hatte das Blut im grossen Kreislaufe nur wenig Sauerstoff abgegeben, so wird auch nur ein geringer Verlust zu decken sein. War es dagegen sehr sauerstoffarm geworden, so muss es, um wieder zu dem früheren Sauerstoffgehalte zurückzukehren, entsprechend mehr davon aufnehmen. Die Menge des in den Lungen aufgenommenen Sauerstoffs ist daher abhängig von dem Verbrauche desselben im grossen Kreislaufe oder mit anderen Worten, von der Sauerstoffdifferenz zwischen Arterien- und Venenblut.

Bei der leichten Zersetzbarkeit des Oxyhämoglobins ist es nicht auffallend, dass das Hämoglobin nur unter besonders günstigen Umständen seinen vollen Sauerstoffgehalt aufnehmen oder mit Sauerstoff gesättigt werden kann. So z. B. wenn wir bei niederer Temperatur Sauerstoff durch dasselbe hindurchleiten oder es mit atmosphärischer Luft schütteln. In den Lungen liegen nun die Verhältnisse nicht so günstig. Zunächst wird durch die Körperwärme die Zersetzbarkeit des Oxyhämoglobins erhöht, ferner kommt die Luft mit dem Blute der Lungencapillaren nicht in directe Berührung, sondern bleibt durch eine, wenn auch sehr dünne Scheidewand davon getrennt, endlich wird die in die Lungenalveolen eingedrungene atmosphärische Luft dort noch durch eine grosse Menge (6—9 pCt.) Kohlensäure verdünnt und dadurch der Partiardruck des Sauerstoffs herabgesetzt. Es ist daher leicht verständlich, dass das durch die Lungencapillaren strömende Hämoglobin sich nicht so weit mit Sauerstoff zu sättigen vermag, als dies unter günstigeren Umständen geschehen kann. Dazu kommt, dass nicht das Lungenblut, sondern nur das

Digitized by Google

Carotidenblut für unsere Untersuchungen zugänglich ist. Es erscheint wohl möglich, dass das Blut auf seinem Wege von den Lungencapillaren bis zur Carotis bereits einen, wenn auch nur geringen Theil seines Sauerstoffs wieder abgibt. Daher finden wir, dass das Carotidenblut durchschnittlich 1—2 Vol.-pCt. Sauerstoff weniger enthält, als es seinem Hämoglobingehalte nach aufnehmen kann.

Die nicht ganz vollständige Sättigung des Blutes in den Lungen hat aber auf die absolute Menge des aufzunehmenden Sauerstoffs keinen Einfluss. Wir sehen vielmehr, dass das venöse Blut mit derselben Leichtigkeit in arterielles umgewandelt wird, gleichviel, ob es zu diesem Zwecke in den Lungencapillaren 4 oder 8 pCt. Sauerstoff aufnehmen muss. Dies geschieht sogar noch unter sehr ungünstigen Umständen. Wir beobachten, dass in schweren Fällen von Pneumonie oder pleuritischem Exsudat ein grosser Theil der Lungen ausser Thätigkeit gesetzt werden kann, ohne dass das Leben erlischt. Es muss daher der hier unversehrt gebliebene Theil der Lungen dem Blute so viel Sauerstoff zuführen, als für gewöhnlich beide gesunde Lungen, ja selbst noch mehr, da in solchen Krankheitsfällen lebhaftes Fieber besteht, bei welchem der Sauerstoffverbrauch der allgemeinen Annahme nach erhöht ist. Geschähe dies nicht, so müsste der geringe Sauerstoffvorrath des Blutes sehr bald erschöpft werden und dann Erstickung eintreten. Dies geschieht in der That, sobald der noch intact gebliebene Theil der Lungen von Oedem befallen wird.

Wenn wir die Hindernisse, welche der vollständigen Sättigung des Lungenblutes mit Sauerstoff entgegenstehen, so viel dies möglich ist, beseitigen, indem wir durch anhaltende tiefe Respiration den Kohlensäuregehalt der Lungenluft vermindern, so kann der Sauerstoffgehalt des Blutes seinem Sättigungspunkte noch etwas näher gebracht werden. Derselbe Zweck lässt sich auch dadurch erreichen, dass wir eine sauerstoffreichere Luft oder reinen Sauerstoff einathmen lassen, oder dass wir die Lungen einem höheren Luftdrucke aussetzen. Die so bewirkte Erhöhung des Sauerstoffgehaltes des Blutes ist jedoch nur gering, sie übersteigt meist nicht 1 Vol.-pCt. Ueber den Sättigungspunkt geht sie nur dann etwas hinaus, wenn die Lungen einem sehr hohen Drucke von 3—10 Atmosphären ausgesetzt werden. Es ist nun leicht ersichtlich, dass diese geringe Erhöhung des Sauerstoffvorrathes im Blute keine andere Bedeutung für den Organismus haben kann, als eine entsprechende Vermehrung des Hämoglobins. Der so in das Blut eingeführte Sauerstoff ist in derselben Weise, wenn auch etwas lockerer

Digitized by Google

gebunden, wie der übrige und kann daher auch keine anderen Eigenschaften besitzen wie dieser.

Dank den zahlreichen, hauptsächlich aus Ludwig's, sowie aus Pflüger's Laboratorium hervorgegangenen Untersuchungen hat das letzte Jahrzehnt mehr als irgend ein früheres zur Aufklärung unserer Kenntnisse über die Respiration beigetragen. Aber bei der Neuheit unserer jetzigen Vorstellungen kann es leicht geschehen, dass einzelne Thatsachen Anschauungen wieder erwecken, welche einem gegenwärtig verlassenen wissenschaftlichen Standpunkte angehören.

J. Rosenthal machte in seinen Studien über die Athembewegungen*) zuerst darauf aufmerksam, dass, wenn man ein Thier etwa 20—60 Minuten lang durch Einblasen von Luft in die Trachea in künstlicher Respiration erhält, ein Zeitpunkt eintritt, wo das Thier, wenn man die künstliche Respiration plötzlich unterbricht, nicht sofort von sich aus Athembewegungen macht, sondern einige Zeit (20—40 Secunden lang und darüber) regungslos liegen bleibt, bis sich endlich wieder anfangs ganz schwache, später aber deutlicher werdende Respirationsbewegungen einstellen. Rosenthal nannte diesen Zustand, der die ganz entgegengesetzten Erscheinungen darbietet, wie die Dyspnöe, im Gegensatze zu dieser, Apnöe. Da nun der Grund der Dyspnöe in dem Sauerstoffmangel des Blutes gesucht zu werden pflegt, in Folge dessen das in der Medulla oblongata gelegene Respirationscentrum stärker als normal erregt wird, so glaubte Rosenthal als Grund der Apnöe einen entgegengesetzten Zustand des Blutes voraussetzen zu müssen, wie bei der Dyspnöe. Er nahm also an, dass das Blut in Folge der in reichlicher Menge in die Lungen eingeblasenen Luft so mit Sauerstoff übersättigt werde, dass es in dem Athmungscentrum keine Respirationsbewegungen mehr auslösen könne, so lange bis in Folge der unterbrochenen Respiration der Sauerstoffgehalt des Blutes wieder auf das gewöhnliche Maass herabgesunken sei. Experimentelle Beweise dafür, dass bei der Apnöe der Sauerstoffgehalt des Blutes erhöht sei, hat Rosenthal nicht gegeben, doch konnten dieselben nicht entbehrt werden, denn wenn auch die Rosenthal'sche Erklärung vielleicht richtig war, so konnte sie doch ebenso gut falsch sein. Durch den blossen Contrast der beobachteten Symptome wurde noch keineswegs jede andere Deutung derselben ausgeschlossen.

Die ersten Untersuchungen über den Sauerstoffgehalt des Blutes

*) Reichert's und du Bois-Reymond's Arch. f. Anatomie u. s. w. 1864. S. 456 u. 1865. S. 191.

Digitized by Google

während der Apnöe wurden von P. Hering angestellt. Pflüger*) sagt: Hering habe bei seinen Experimenten über die Blutgase in der Apnöe die paradoxe Thatsache gewonnen, dass während dieses Zustandes der Sauerstoffgehalt vermindert sei. P. Hering hat jedoch an keiner Stelle seiner unter meiner Leitung gearbeiteten Dissertation**) eine solche Behauptung aufgestellt. Er sagt vielmehr (S. 36): „Vergleicht man die bei der Apnöe erhaltenen Blutgase mit denen des normalen Katzenblutes, so ist keine positive Vermehrung des Sauerstoffs, sondern eher eine theilweise geringe Verminderung desselben bemerkbar. In den beiden am besten gelungenen Versuchen gerade zeigt der eine die normale Sauerstoffmenge, der andere eine Verminderung. Eine positive Vermehrung des Sauerstoffs geht also aus ihnen nicht hervor." Wenn wirklich die Apnöe dadurch bedingt würde, dass in Folge eines Sauerstoffüberschusses das Blut sein Erregungsvermögen für das Athmungscentrum vollständig verloren hätte, so durfte man eine sehr erhebliche Vermehrung des Blutsauerstoffs erwarten. Dass eine solche bei der Apnöe nicht besteht, hat Hering zuerst nachgewiesen. Allerdings standen uns damals noch nicht so vervollkommnete Apparate und Untersuchungsmethoden zu Gebote, wie man sie heute anwenden kann. Wir mussten wählen zwischen dem Sauerstoffverluste, der durch ein mehrstündiges Auspumpen des Blutes, und dem, der durch einen geringen Zusatz von Phosphorsäure zu demselben herbeigeführt wird. Von diesen beiden Fehlern schien der letztere der kleinere zu sein. Pflüger und Zuntz***) haben später nachgewiesen, dass bei Zusatz kleiner Mengen von Phosphorsäure die Fehler in der Sauerstoffbestimmung des Blutes nur klein sind, und erst dann bedeutend werden, wenn man dem Blute grosse Mengen von Phosphorsäure zusetzt, was wir jedoch nie gethan haben. Mit den damaligen Hülfsmitteln konnte man nicht Anspruch darauf machen, Bestimmungen auszuführen, welche bis auf die Bruchtheile eines Volumprocents richtig waren.

Jedenfalls war es sehr dankenswerth, dass in neuerer Zeit sich A. Ewald auf Pflüger's Veranlassung entschloss, die Frage aufs Neue zu prüfen, mit Anwendung der seit jener Zeit vervollkomm-

*) Ueber die Ursache der Athembewegungen, sowie der Dyspnöe und Apnöe. Arch f. d. ges. Physiologie. Bd. 1. S. 101. 1868.

**) Einige Untersuchungen über die Zusammensetzung der Blutgase während der Apnöe. Dorpat 1867.

***) Ueber den Einfluss der Säuren auf die Gase des Blutes. Arch. f. d. ges. Physiologie. Bd. 1. S. 367. 1868.

Digitized by Google

neten Untersuchungsmethoden.*) Ewald gelangte zu dem Resultate, dass der Sauerstoffgehalt des Blutes in der Apnöe etwas vermehrt sei. Aber in keinem Falle erreichte die Sauerstoffvermehrung die Höhe von auch nur 1 Vol.-pCt., sie schwankte vielmehr zwischen 0,1—0,9 Vol.-pCt. Da Ewald angibt, dass die Fehlergrenzen bei der von ihm angewandten Methode bis zu 0,2 Vol.-pCt. steigen können, so würde 0,1 Vol.-pCt. noch innerhalb der Fehlergrenzen liegen und man könnte daher auch annehmen, dass hier gar keine thatsächliche Vermehrung des Sauerstoffs vorhanden gewesen sei. Aber selbst wenn man mit Ewald eine Sauerstoffvermehrung annimmt, so wird doch nicht Jeder im Stande sein, sich vorzustellen, dass, während das Blut bei einem Sauerstoffgehalte von 17,3 Vol.-pCt. noch im Stande war, vollkommen normale Respirationsbewegungen auszulösen, diese Eigenschaft bei 17,4 Vol.-pCt. gänzlich verloren gegangen sein sollte. Wenn aber in einem Falle eine Sauerstoffvermehrung von 0,1 Vol.-pCt. zum Zustandekommen der Apnöe genügte, so fragt es sich, ob dieselbe nicht auch für alle übrigen Fälle ausgereicht haben würde. Ewald hat wohl nachgewiesen, dass bei der Apnöe eine geringe Vermehrung des Sauerstoffgehaltes des Blutes besteht, aber er hat nicht nachgewiesen, dass sich ein ursächlicher Zusammenhang zwischen dieser und dem Zustandekommen der Apnöe auffinden lässt.

Die Apnöe ist immer nur beobachtet worden nach einer längere Zeit fortgesetzten künstlichen Respiration. Allein auch auf andere Weise lässt sich der Sauerstoffgehalt des Blutes etwas erhöhen, z. B. durch Sauerstoffinhalationen. Solche sind ziemlich häufig angestellt worden, aber noch nie hat Jemand bei Sauerstoffinhalationen ohne gleichzeitige künstliche Respirationen Apnöe eintreten sehen. Endlich kann durch verstärkten Luftdruck der Sauerstoffgehalt des Blutes vergrössert werden. P. Bert, welcher Hunde einem Drucke von 10 Atmosphären aussetzte, wobei der Sauerstoffgehalt des Blutes um mehrere Vol.-pCt. wuchs, hat jedoch bei seinen Versuchen niemals Apnöe beobachtet.

Aus dem Gesagten ergibt sich, dass das Zustandekommen der Apnöe nicht durch einen erhöhten Sauerstoffgehalt des Blutes bedingt sein kann, sondern andere Ursachen haben muss. Ob diese nun in der zuerst von P. Hering nachgewiesenen und von Ewald bestätigten sehr bedeutenden Herabsetzung des Kohlensäuregehaltes

*) A. Ewald, Ueber die Apnöe. Dissert. Bonn. 1872 und Zur Kenntniss der Apnöe. Arch. f. d. ges. Physiologie. Bd. 7. S. 575. 1873.

Digitized by Google

des Blutes*) oder in der durch die lange künstliche Respiration modificirten Thätigkeit der Respirationsmuskeln, oder in beiden zugleich zu suchen sei, müssen weitere Untersuchungen entscheiden.

Die Annahme, dass die Apnöe bedingt werde durch eine Vergrösserung des Sauerstoffgehaltes im Blute, schien eine Stütze zu finden in den von Rosenthal und Leube**) angestellten Beobachtungen über den Einfluss der Apnöe auf Strychninvergiftungen. Es ergab sich aus denselben, dass bei Kaninchen eine Dosis Strychnin, welche gross genug ist, um Krämpfe hervorzurufen, ohne diese Wirkung bleibt, wenn man sofort nach der subcutanen Injection des Giftes künstliche Athmung einleitet und dass unter solchen Umständen selbst eine Dosis Strychnin, welche das Leben aufzuheben vermag, vertragen wird.

Um zu prüfen, ob diese Immunität durch den erhöhten Sauerstoffgehalt des Blutes oder durch die bei der künstlichen Respiration beständig unterhaltene passive Bewegung des Körpers bedingt werde, schlug ich Hrn. Cand. med. H. Ebner***) aus Horchheim bei Worms vor, eine Reihe von Versuchen über diese Frage anzustellen. Dieselben wurden theils mit Strychnin, theils mit Brucin in der Weise ausgeführt, dass wir die Vorder- und Hinterbeine des auf einer weichen Unterlage auf dem Rücken liegenden Kaninchens in einem gewissen Rhythmus gegeneinander führten. Es wurden bei dieser Art der Bewegung in gewissem Sinne die Athembewegungen nachgeahmt, ohne dass die Respiration dabei eine Veränderung erfuhr. Bald

*) Bei P. Hering's Versuchen an Katzen ging der Kohlensäuregehalt des Blutes in Folge der künstlichen Respiration im Mittel von 22 pCt. auf 11 pCt., in einem Falle auf 7,07 pCt. herab. Ewald fand bei einem apnoischen Hunde sogar nur 6,5 pCt. Ich benutze diese Gelegenheit, um eine Beobachtung mitzutheilen, die ich zwar schon vor mehreren Jahren angestellt, aber noch nicht veröffentlicht habe. Einem mittelgrossen Hunde war eine Magenfistel angelegt worden, doch war die Secretion des Magensaftes sehr spärlich, so dass dieser nicht in der gewünschten Menge gesammelt werden konnte. Da das Thier die Erscheinungen eines weit verbreiteten Katarrhes darbot und zu anderweitigen Versuchen nicht brauchbar erschien, so verwendete ich es etwa 14 Tage später zu Blutgasanalysen. Das Carotidenblut zeigte beim Einströmen in den Blutrecipienten eine auffallend dunkle Farbe. Die Analyse ergab:

Sauerstoff . .	9,65 pCt.
Stickstoff . .	1,04 „
Kohlensäure .	65,71 „

Eine zweite Analyse desselben Blutes ergab 65,81 pCt. Kohlensäure. Es ist dies, so viel ich weiss, der höchste bis jetzt beobachtete Kohlensäuregehalt des Blutes. Das Thier war zwar krank, zeigte aber nicht die Erscheinungen der Dyspnöe. Pflüger (Arch f. d. ges. Physiologie. Bd. 1. S. 103), welcher einen Hund ein Gemenge von 70 Voll. Sauerstoff und 30 Voll. Kohlensäure einathmen liess, sah dabei den Kohlensäuregehalt des Blutes von 29,8 auf 56,8 pCt. steigen.

**) Reichert's und du Bois-Reymond's Arch. f. Anatomie u. s. w. 1867. S. 629.

***) Ueber die Wirkung der Apnöe bei Strychninvergiftung. Inaugural-Diss. Giessen 1870.

Digitized by Google

warteten wir den Eintritt der Krämpfe ab, um erst dann das Thier zu bewegen; in den meisten Fällen aber wurde sofort nach der subcutanen Application des Giftes die Bewegung begonnen. Einige Tage nachher wurde demselben Thiere, ohne es zu bewegen, dieselbe Menge des Giftes beigebracht und dann die eintretenden Erscheinungen beobachtet.

Diese Versuche ergaben, dass die rhythmischen Bewegungen für sich genügten, um bei dem Kaninchen den Eintritt der Krämpfe zu verhüten, während, wenn wir einige Tage später denselben Thieren die gleichen Strychnin- oder Brucinmengen wie vorher injicirten, aber ohne dieselben zu bewegen, heftige Streckkrämpfe erfolgten, welche zum Theil den Tod des Thieres herbeiführten. Es ist also nicht der vergrösserte Sauerstoffgehalt des Blutes, welcher während der Apnöe vor dem Ausbruch der Reflexkrämpfe schützt, sondern die Bewegung, in welcher die Thiere durch die künstliche Respiration erhalten werden.

Wir haben im Vorhergehenden gesehen, dass die Menge des in das Blut aufgenommenen Sauerstoffs nicht abhängig ist von der mehr oder weniger reichlichen Zufuhr desselben zu den Lungen, sondern von seinem Verbrauche für den Stoffwechsel. Zwar sind wir im Stande, den Sauerstoffgehalt des Blutes durch anhaltende tiefe Athemzüge, durch Einathmen von sauerstoffreicher Luft oder durch künstlich verstärkten Luftdruck zu erhöhen, aber diese Erhöhung ist nur sehr gering und hat keinen Einfluss auf die Vorgänge des Stoffwechsels. Dies stimmt vollkommen überein mit den Ergebnissen der schon vor längerer Zeit von Regnault und Reiset*) angestellten Versuche. Dieselben ergaben, dass Thiere, welche in einer sehr sauerstoffreichen Luft athmen, nicht mehr Sauerstoff aufnehmen und nicht mehr Kohlensäure ausscheiden, als in der gewöhnlichen Atmosphäre.

Wir werden daher in Zukunft den Gedanken aufgeben müssen, durch einen erhöhten Sauerstoffgehalt des Blutes Einfluss auf den Verlauf von Krankheiten auszuüben. Wenn wir aber finden, dass beim Aufenthalte in comprimirter Luft oder beim Einathmen von reinem Sauerstoffgas eine Besserung gewisser krankhafter Erscheinungen eintritt, so werden wir diese aus anderen Ursachen als dem erhöhten Sauerstoffgehalte des Blutes abzuleiten haben.

Giessen, den 4. Juni 1875.

*) Annalen d. Chemie u. Pharmacie. Bd. 73. S. 92.

Digitized by Google

V.

Kleinere Mittheilungen.

1.

Ueber M. J. Rossbach's „Weitere Untersuchungen über die physiologischen Wirkungen des Atropin und Physostigmin" etc. (Archiv für die gesammte Physiologie, herausgegeben von Prof. Dr. E. F. W. Pflüger. Bd. X. 8. u. 9. Heft. 82 Seiten.)

Von

Dr. Erich Harnack.

Obiges Elaborat des Herrn Rossbach enthält eine Gegenkritik meiner in diesem Archiv (Bd. II. S. 307) erschienenen Kritik seiner ersten Arbeit über diesen Gegenstand. Die folgenden Punkte in dieser Erwiderung verdienen besonders hervorgehoben zu werden: dieselben geben eine genügend erschöpfende Charakteristik der Gegenkritik des Herrn Rossbach, obschon fast jeder einzelne Satz derselben in gleicher Weise behandelt werden könnte.

I. Herr Rossbach spricht von einem „Kampf mit Worten" meinerseits, meint auch, dass ich über diese oder jene Frage keine eigenen Versuche angestellt oder mitgetheilt habe (S. 384, 403, 404, 405, 407, 425). — Da ich nach S. 308 und 321 meiner Arbeit es als meine Hauptaufgabe betrachtet habe, aus jener Abhandlung selbst die Haltlosigkeit der Behauptungen der Vff. nachzuweisen, so blieb mir nichts Anderes übrig, als mit Worten die Thatsachen hervorzuheben, die jenes darthun. Zum Ueberfluss verweise ich hier noch auf die 12 Versuche am Schlusse meiner Arbeit.

Eine Kritik ohne eigene Versuche ist übrigens nicht nur dann berechtigt, wenn die Resultate einer Untersuchung an sich widersinnig sind, wie Herr Rossbach (S. 404) behauptet, sondern ganz besonders da, wo der Autor aus seinen Versuchen Schlüsse zieht, wie es Herr Rossbach gethan hat, die sich aus den gegebenen Prämissen nicht ziehen lassen.

II. Meiner Kritik stelle ich neun Sätze und Satz-Excerpte aus der Abhandlung der Herren Rossbach und Fröhlich voran, um darzuthun, dass die Vff. ihre Arbeit für eine bahnbrechende halten, da nur in diesem Falle eine so eingehende Kritik eines gewöhnlichen Journalartikels berechtigt erschien. Herr Rossbach weist nach (S. 384 Anm.), dass drei von diesen Sätzen nicht in ihrem Wortlaut citirt sind,

Digitized by Google

obgleich der Sinn in keiner Weise entstellt ist. Soll nun dadurch erwiesen werden, dass die Vff. ihre Arbeit als bahnbrechende nicht ansehen? Wenn sie dieselbe für unbedeutend halten, dann freilich bin ich bereit, meine Kritik für gegenstandslos zu erklären.

III. Es ist nicht richtig, dass ich Zweifel über die Güte des von Herrn Rossbach gebrauchten Atropins erhoben habe, wie jener Herr (S. 385) behauptet; es findet sich in meiner Arbeit kein Wort davon.

IV. Das Physostigmin ist ein zuerst von Jobst und Hesse aus den Calabarbohnen isolirtes und benanntes Alkaloid, über dessen Eigenschaften man sich in den einschlägigen Handbüchern instruiren kann. Das reine Physostigmin wirkt direct lähmend auf das Rückenmark ein, wie jeder einzelne Versuch mit demselben beweist. Das Präparat des Herrn Rossbach rief tetanische Krämpfe hervor, war also jedenfalls kein reines Physostigmin. Weil also die Vff. nicht mit reinem Physostigmin gearbeitet haben, weil ausserdem die Versuchsanordnung eine mangelhafte gewesen, hier wie in den entsprechenden Atropinversuchen (an Fröschen), desshalb beweisendie abweichenden Resultate in allen mit diesem Präparate angestellten Versuchen nichts (ad pag. 385 f. u. 395). Den umgekehrten Schluss, das Präparat sei nicht rein gewesen, weil die Resultate der Versuche an Pupille und Herz abweichend waren, habe ich, obgleich Herr Rossbach mir dies nachsagt (S. 385), nirgends gezogen.

V. In meinen Versuchen, das Zustandekommen diastolischer Stillstände am Froschherzen durch mechanische u. a. Einflüsse richtig zu deuten, hat Herr Rossbach (S. 397, 398) Widersprüche entdeckt, die nicht vorhanden sind. Ich weise darauf hin, dass hier mehrere Factoren im Spiele sein können. Herr Rossbach scheint immer nur Ein Moment, die Reizung der Hemmungsapparate, im Auge zu haben (S. 397 f. u. 415). Ich hebe hervor, dass diastolische Stillstände sich auch an Froschherzen erzielen lassen, deren Hemmungsapparate vorher gelähmt wurden: solche Stillstände kann man also nicht auf Reizung der Hemmungsapparate zurückführen.

In meinen eigenen Versuchen beweise ich vor Allem, dass eine Reizung der Vagusenden durch Atropin nicht stattfindet, und bestätige die längst bekannte Thatsache, dass dieselben direct gelähmt werden.

VI. Weder habe ich behauptet, wie Herr Rossbach verstanden zu haben scheint, dass man an Winterfröschen nicht experimentiren könne, noch bestritten, dass Winterfrösche auch mit regelmässiger Herzaction arbeiten können, wenn man sie nur unter richtige Bedingungen bringt (ad pag. 396 u. 426). Im Gegentheil habe ich Letzteres an meinen eigenen Versuchsfröschen bewiesen, was Herr Rossbach (S. 396) ja selbst anführt. Ich brauchte deshalb nicht bis zum Sommer mit meinen Versuchen zu warten (ad pag. 427). Die 12 Frösche, welche ich zu letzteren benutzte, waren, wie in meiner Arbeit (S. 322) erwähnt, aus-

Digitized by Google

gewählte, indem ich so lange suchte, bis ich einen Frosch mit genügend kräftiger Herzaction fand, da ich wiederholt beobachtete, dass Frösche zum Versuche untauglich waren, weil bereits leichte Berührungen des Herzens oder Bewegungen des Thieres Herzstillstand hervorriefen. Die sämmtlichen Ausführungen des Herrn Rossbach (auf S. 396, 426 u. 427 seiner Arbeit) über diesen Punkt verfehlen daher völlig ihr Ziel.

Wenn nun schon durch geringfügige Eingriffe die Herzaction von Winterfröschen schwer alterirt werden kann, so hat man sich, wie ich S. 311 meiner Arbeit betone, da, wo man mit ihnen zu arbeiten genöthigt ist, der grössten Sorgfalt und Vorsicht zu befleissigen. Darauf aber haben die Vff. nicht im Geringsten Rücksicht genommen. Wenn Herr Fröhlich in seinen Versuchen, die mir erst nach Absendung meines Manuscripts bekannt wurden, an Herbstfröschen zu gleichen Resultaten gekommen ist, wie beide Vff. in der ersten Arbeit (ad pag. 398), so beweist das nur, dass auch an einem derartig gequälten starken Herzen das Normale und Regelmässige in das Abnorme und Unregelmässige umgewandelt wird.

VII. Herr Rossbach schliesst an zwei Stellen seiner Gegenkritik (S. 400 u. 407) auf eine völlige Unkenntniss der einschlägigen Literatur meinerseits, und zwar zieht er diesen Schluss (auf S. 400) augenscheinlich nur daraus, dass ich nicht, wie er es thut, Versuchsanordnungen etc., die in jenen Arbeiten enthalten sind, auf eine Stufe mit den seinigen stelle. So verschanzt er sich (S. 399 ff.) hinter das Coats'sche Herzpräparat, um von diesem sicheren Orte aus die Meinung zu erwecken, diese Versuchsanordnung lasse sich mit der seinigen parallelisiren. Beide haben indess nichts miteinander zu thun. Bei Versuchen mit dem Coats'schen Herzpräparat werden bestimmte Bedingungen geschaffen, die sich während der Dauer des Versuchs gleich bleiben, und es kommt nun darauf an, den Einfluss Eines neu eingeführten Factors (Vagusreizung, alkaloidhaltiges statt reinen Serums) kennen zu lernen, während alle übrigen Bedingungen unverändert sind. Herr Rossbach bezweckte bei seinen Versuchen lediglich die Atropinwirkung kennen zu lernen, seine Versuchsanordnung führt jedoch noch andere Factoren, z. B. den Einfluss einer directen Injection, ein. Hier also bleiben, abgesehen von der Einführung des einen neuen Factors (Atropin etc.), nicht alle übrigen Bedingungen die gleichen.

Mit ebensowenig Glück recurrirt Herr Rossbach (S. 406 f.), um mir gegenüber darzuthun, dass ein thätiges Herz durch elektrische Reizung nicht so schnell ermüdet werden kann, auf die Arbeiten von Bowditsch und Kronecker. Die Versuche von Bowditsch beziehen sich auf die Aenderung in der Reizbarkeit eines Herzmuskelstückes, welches wiederholentlich durch Zuckungschläge aus dem ruhenden in den thätigen Zustand übergeführt wird; ich rede in meiner Kritik von dem ermüdenden Einfluss eines Reizes auf die vorher bestehende regelmässige und automatische Herzthätigkeit, also von einer Ermüdung in Bezug auf die Pulsfrequenz. Nie habe ich behauptet, dass, wenn ein Ermüdungsstillstand des selbstständig thätigen Herzens eintritt, künstliche Reize nicht noch

Digitized by Google

Contractionen hervorrufen. Bei den Versuchen von Kronecker kann von dem Einfluss der Ermüdung auf die regelmässige Schlagfolge des Herzens noch weniger die Rede sein, weil diese Untersuchungen an Schenkelmuskeln ausgeführt worden sind.

In Bezug auf die Frage, ob der thätige Frosch-Herzmuskel durch directe Reize momentan ermüdet werden kann, möchte ich noch einen Ausspruch aus dem Munde des Herrn Rossbach selbst citiren, welcher das Ergebniss einiger von ihm am Froschherzen angestellten Versuche enthält (Rossbach, Beiträge zur Physiologie des Herzens; pharmakol. Unters. S. 91). Herr Rossbach sagt dort Folgendes: „Dies könnte — — — nur auf eine besondere Eigenschaft des Herzmuskels zurückgeführt werden, nämlich, dass er durch gewisse, sowohl mittelbare, wie auch unmittelbare Reize, durch welche andere Körpermuskeln nicht einmal zu einer Zuckung veranlasst werden, rasch erschöpft, ja sogar theilweise bleibend ausser Function gesetzt würde, aus dieser Erschöpfung aber sich mehr oder weniger rasch wieder erholen könnte.“ Diese seine Anschauung scheint aber Herrn Rossbach bei seinem Angriff gegen die von mir geltend gemachten „Ermüdungsstillstände“ des thätigen Herzens nicht mehr zu passen, daher zieht er es vor, zwei Arbeiten aus der Literatur der Muskelphysiologie herbeizucitiren, welche mit unserer in Rede stehenden Frage gar nichts zu thun haben, deren eine sogar auf solche Muskeln sich bezieht, die nach der obigen Ansicht des Herrn Rossbach gerade in Bezug auf die Ermüdung sich ganz anders verhalten als der Herzmuskel.

Wenn endlich Herr Rossbach meint, Giftwirkungen könnten sich an verschiedenen Individuen verschieden gestalten (S. 432 ff.), so sagt er damit nichts Neues. Es muss aber a priori auffallen, wenn bedeutende qualitative Differenzen in der Giftwirkung lediglich durch verschiedene Individualität bedingt sein sollen. Was die Wirkung des Nicotins auf Froschherzen betrifft, auf welche sich Herr Rossbach beruft (S. 424 u. 432 f.), so handelt es sich dort blos um quantitative Differenzen, während nach der Anschauung des Herrn Rossbach über die Wirkung des Atropins auf das Froschherz eine völlige Umkehr der Wirkung, welche nur durch verschiedene Individualität bedingt sein soll, angenommen wird.

VIII. Laut Aufforderung des Herrn Rossbach (S. 401) sollte ich mir von meinem Lehrer betreffs der von ihm und Truhart verfassten Arbeit (über das Nicotin) Aufschluss darüber geben lassen, ob die Verff. jener Arbeit nicht auch Fröschen Giftlösungen durch directe Veneninjection applicirt haben, wie dies Herr Rossbach bei seinen Versuchen zu thun pflegt. — Diese Aufklärung hätte sich Herr Rossbach auch selbst aus der Truhart'schen Arbeit holen können. Truhart sagt in seiner Dissertation (S. 7 f.) Folgendes: „Die Application des Giftes geschah theils auf subcutanem Wege mittelst der Pravaz'schen Spritze, theils direct ins Blut in eine Vene, indem die Solution mit Hülfe einer calibrirten Pipette in eine Vena jugularis injicirt wurde. Sollte Herr Rossbach wirklich glauben, dass sich Letzteres auf Frösche bezieht, denen man mittelst einer

Digitized by Google

calibrirten Pipette eine Lösung in die V. jugularis bringt? Sollte er dies glauben, so hätte er durch einen Blick auf S. 44 derselben Arbeit eines Besseren belehrt werden können, wo es kurz vor Mittheilung der Herzversuche an Fröschen heisst: „Das Gift wurde den Thieren mittelst der Pravaz'schen Spritze unter die Haut des Oberschenkels gebracht", und ähnlich auf S. 52. — Zu bemerken wäre noch, dass Herr Rossbach, der „Forscher", mir, dem „Schüler", wiederholentlich den Vorwurf der Unkenntniss einschlägiger Arbeiten macht.

IX. Dass es überhaupt nicht genüge, zum Beweise einer Thatsache 1, 2 oder 3 Versuchsprotocolle mitzutheilen, habe ich nirgends behauptet (ad pag. 402): es gibt sogar Versuche mit so unfehlbaren Resultaten, dass nicht ein einziges Protocoll publicirt zu werden braucht. Dagegen gibt es Versuche, bei denen sich die Bedingungen so wenig beherrschen lassen, dass sich aus dem einzelnen Versuche keine Folgerung ziehen lässt; bei diesen muss die statistische Methode angewandt werden. Zu der letzteren Art von Versuchen gehören die des Herrn Rossbach. Dass derselbe ausser den mitgetheilten noch andere Versuche angestellt hat, ist wohl glaublich: ich kenne aber nur die ersteren und hatte nur diese zu beurtheilen. Waren die nicht publicirten diesen analog, so hatten sie nicht mehr Beweiskraft als diese; war Letzteres nicht der Fall, so ist Herr Rossbach in der Auswahl der mitgetheilten Versuche unglücklich gewesen.

X. Herr Rossbach scheint daran Anstoss zu nehmen, dass ich, ehe ich jene Kritik schrieb, nur Eine pharmakologische Untersuchung gemacht hätte (S. 402 u. 432). — Die Mängel der von mir kritisirten Arbeit lagen ebenso klar zu Tage, dass auch der minder Erfahrene und Geübte sie zu erkennen im Stande war.

XI. Die Ausführungen des Herrn Rossbach über seine Versuche an der Pupille (ad pag. 403) sind gegenstandslos, ehe nicht folgende, in meiner Kritik aufgeworfene Fragen beantwortet sind:

a) Nach welcher Methode wurden selbst Differenzen von 0,2 bis 0,5 Millimeter im Pupillendiameter gemessen?
b) Mit wie constanter Beleuchtung wurde gearbeitet?
c) Sind Controllversuche darüber angestellt worden, ob die beobachtete Pupillenverengerung nicht auf reflectorischem Wege, durch den Reiz der ins Auge gebrachten Flüssigkeit, entstanden ist?

Herr Rossbach beschwert sich darüber (S. 403), dass ich seine Versuche nicht einer Nachprüfung unterworfen hätte. — Ich glaube kaum, dass für mich eine Aufforderung vorlag, Versuche in der Art des Herrn Rossbach, von deren Unzweckmässigkeit ich überzeugt war, nachzuahmen. Uebrigens sind brauchbare Versuche über diese Fragen schon in grosser Zahl angestellt worden.

XII. Die von mir vertretene Behauptung, das reine Physostigmin verengere die atropinisirte Pupille, sowie andererseits die Anschauung, dass ein durch ein Gift gelähmtes Organ durch ein das

Digitized by Google

nämliche Organ erregendes Gift nicht in Thätigkeit versetzt werden kann, müssen sich, wie Herr Rossbach meint, nothwendig gegenseitig ausschliessen, und daher werde ich von ihm in den extravagantesten Ausdrücken der Widersprüche und Inconsequenz geziehen (S. 404 u. 438). — Wie? wenn nun jenes allgemeine Gesetz auf diesen speciellen Fall gar keine Anwendung findet, wenn das Physostigmin im Auge nicht auf das nämliche Organ, wie das Atropin, sondern auf ein peripherer gelegenes, den M. sphincter selbst, und zwar direct erregend einwirkt? Der Muskel wird vom Atropin zunächst intact gelassen und contrahirt sich auf jeden Reiz, auf einen dauernden Reiz dauernd. So wäre unbeschadet jenes Gesetzes die Verengerung der Atropinpupille durch Physostigmin zu erklären. Diese Anschauung, zu welcher ich schon damals durch bisher nicht publicirte Versuche gelangt war, ist neuerdings in ganz ähnlicher Weise von Martin-Damourette ausgesprochen worden. Beide Gifte wirken also auf verschiedene Organe im Auge ein, und deshalb kommt obiges Gesetz hier nicht zur Anwendung. Als einen Gegner des letzteren habe ich mich übrigens nirgends erklärt, wie Herr Rossbach (S. 438) behauptet, vielmehr diese Anschauung eine ziemlich verbreitete genannt.

XIII. Völlig unrichtig sind folgende Behauptungen des Herrn Rossbach:

1) dass ich verschweige, dass er in mehreren seiner Froschversuche, namentlich den Versuchen 1—3, vor der Atropininjection keine Sinusreizung applicirt hat (S. 408).

   Vgl. S. 313 meiner Arbeit, wo ich mit Angabe der Zahlen alle die Versuche aufführe, in welchen Sinusreizung vor der Giftapplication angewandt wurde. Die Versuche 1—3, welche zu diesen nicht gehören, bespreche ich besonders auf S. 316 (Z. 1—5 v. o.) meiner Arbeit, was Herr Rossbach später (S. 420) sogar selbst anführt.

2) dass ich seine Froschversuche 10 und 11 verschweige (S. 408).

   Vgl. S. 312, 313, 316 u. 317 meiner Arbeit, wo ich dieselben theils citire, theils bespreche.

3) dass ich es „zweckmässiger finde, die Kleinheit der Dosen in seinem Versuch 9 mit Stillschweigen zu übergehen“ (S. 413).

   Vgl. S. 314 meiner Arbeit, wo ich gerade von Versuch 9 die absolute Dose, welche zur Anwendung kam ($^1/_2$ Mgm.) nenne.

4) dass ich den Versuch 11 mit Stillschweigen übergehe (S. 414).

   Vgl. S. 312 u. 313 meiner Arbeit, wo ich den Versuch 11 citire, und S. 317, wo ich ihn mit Angabe der Versuchs- und Seitennummer nenne.

5) dass ich den „diastolischen Stillstand nach der zweiten Injection im Versuch 9 verschweige“ (S. 421).

   Vgl. S. 316 (Z. 19 u. 20 v. u.) meiner Arbeit, wo ich den Stillstand nach der zweiten Injection, die 15 Minuten nach der ersten gemacht wurde, ausdrücklich nenne.

Dies sind alle einzelnen Stellen, auf denen mir Herr Rossbach vorwirft, dass ich einige seiner Versuche etc. mit Stillschweigen übergehe.

Digitized by Google

Der Leser weiss also jetzt, was er von ähnlichen generalisirenden Behauptungen (S. 398 u. 415), dass ich Alles das verschweige, was in mein Raisonnement nicht passt, zu halten hat. Da es mir unmöglich war, in meiner Kritik alle Versuche des Herrn Rossbach einzeln zu citiren, so hätte jener Herr leicht einige ausfindig machen können, die ich nicht genannt habe. Seltsamer Weise aber macht er mir obigen Vorwurf gerade bei denjenigen Versuchen, die ich in meiner Kritik ausdrücklich nenne und bespreche.

Ebenso unrichtig sind folgende Behauptungen des Herrn Rossbach:

6) dass ich, „jedesmal, wenn ich keinen anderen Ausweg sehe, die diastolischen Atropinstillstände plausibel zu erklären, allgemeine Krämpfe als Ursache hineinphantasire" (S. 409; vgl. auch S. 413 u. 438).

   In Bezug auf die Atropinversuche findet sich in meiner Arbeit kein Wort von Krämpfen. Ueberhaupt rede ich von solchen nur bei zwei Versuchen mit dem „Physostigmin"-Präparat, in deren Protocollen der Ausbruch tetanischer Krämpfe von den Vff. ausdrücklich bemerkt ist (Vers. 3, S. 60 u. Vers. 2, S. 74 der Arbeit von Rossbach und Fröhlich), indem ich anführe, dass kurz vorhergehende Unregelmässigkeiten in der Herzaction nicht ohne Weiteres zum Beweise einer Giftwirkung auf das Herz angezogen werden dürfen.

7) Herr Rossbach behauptet (S. 427), dass in einem meiner Atropinversuche an Fröschen Krämpfe ausgebrochen seien. — In meinen Versuchsprotocollen findet sich kein Wort davon.

8) Die Angabe des Herrn Rossbach, ich hätte keine Versuche angestellt, ob ein Herz durch wenige elektrische Reizungen ermüdet werden kann (S. 407), wird durch meine Versuche 3, 4 u. 5 (I. Reihe, S. 324—326 meiner Arbeit) zurückgewiesen; ebenso die Behauptung, ich hätte keinen Beweis dafür geliefert, dass man bei Winterfröschen oft Herzen mit sehr schwacher, leicht störbarer Herzaction findet (S. 396), durch einen Blick auf S. 322 (Z. 4—9 v. o.) meiner Arbeit widerlegt.

9) Wenn endlich Herr Rossbach sagt (S. 403, vgl. auch S. 405), in einer so wichtigen Frage, ob Physostigmin die atropinisirte Pupille verengert, könne man einigen Fleiss verlangen etc., so verweise ich auf S. 310 meiner Arbeit, wo ich mittheile, dass jene von mir vertretene Behauptung durch eine Reihe von Versuchen gestützt ist.

XIV. Der von mir (S. 316 meiner Arbeit) geführte Nachweis, dass sich die Vff. durch No. 6 u. 9 ihrer Froschversuche mit Atropin selbst widerlegen, wird dadurch, dass Herr Rossbach (S. 412 u. 413) die Protocolle der beiden Versuche in Kürze wieder referirt, nicht entkräftet, ebensowenig widerlegt Herr Rossbach (S. 420, 421) meinen näher begründeten Einwand gegen die Beweiskräftigkeit seiner Controllversuche mit Wasser. Ich habe mich selbst davon überzeugt, dass bei directer Injection verschiedener Flüssigkeiten in das Froschherz meist diastolischer Stillstand desselben eintritt.

Digitized by Google

XV. Was Herr Rossbach in Betreff meiner Abfertigung seiner „diastolischen Stillstände“ sagt (S. 406 u. 415), ist zum Theil Entstellung. Bei Besprechung derselben scheide ich in meiner Kritik von vorneherein eine grosse Anzahl aus, die keine Herzstillstände sind, und versuche zu zeigen, dass die übrigen auch auf andere Factoren, als gerade auf eine Giftwirkung sich zurückführen lassen. Damit, dass ich den einen Theil dieser „diastolischen Stillstände“ von vorneherein ausnehme, stosse ich natürlich das, was ich über den anderen Theil sage, nicht um. Herr Rossbach gibt (S. 416) Alles das wieder, was ich in meiner Kritik zur Erklärung solcher „diastolischer Stillstände“ anführe. Man kann daraus eben entnehmen, was ich schon S. 317 meiner Arbeit hervorhebe, mit wie grosser Vorsicht man bei Verwerthung einer einfachen Thatsache für eine specifische Giftwirkung zu verfahren hat, und dass unter solchen Bedingungen an Froschherzen beobachtete Veränderungen auf viele andere Factoren mit dem gleichen, ja mit mehr Recht bezogen werden dürfen, als gerade auf eine Giftwirkung.

XVI. Herr Rossbach verlangt von mir einen Beweis dafür, dass bei Fröschen die subcutane Injection einer Giftlösung und die directe Einträufelung in die Gegend des blossgelegten Herzens nicht gleichwerthig sind (S. 421). Ich denke, dass er den Beweis zu führen hat, dass zwei derartig verschiedene Applicationsarten von ganz gleicher Bedeutung sind.

XVII. Herr Rossbach ist der Ansicht, die sechs Muscarin-Atropin-Versuche, welche ich meiner Arbeit noch beigebe, seien überflüssig (S. 428). Das gebe ich gerne zu: für meinen Zweck waren sie im Grunde genommen überflüssig, denn die Haltlosigkeit der Rossbach'schen Behauptungen war schon ohne diese Versuche bewiesen. Aber ein Ueberfluss von Beweismitteln ist nie schädlich. Ausserdem haben diese Versuche an sich einiges Interesse, weil sie zum Theil mit Anwendung höchst minimaler Dosen Atropin angestellt wurden.

XVIII. In Bezug auf die Säugethierversuche in der Arbeit von Rossbach und Fröhlich habe ich in meiner Kritik dargethan, dass in keinem der Versuche eine wirkliche Pulsverlangsamung eingetreten, und dass die Behauptung, das Atropin errege die Vagusenden, durch keinen der Versuche gestützt, vielmehr durch alle widerlegt wird. Diesen von mir geführten Nachweis hat Herr Rossbach in seiner Antikritik nicht zu widerlegen versucht. Alle übrigen Bemerkungen desselben in Betreff dieses Punktes (S. 430, 431, 435) sind daher gegenstandslos.

XIX. Herr Rossbach erlaubt sich an mehreren Stellen seiner Antikritik (S. 383, 415, 433) Bemerkungen über die Beziehungen zu machen, in welchen mein Lehrer zu der unter meinem Namen veröffentlichten Kritik steht. Dem gegenüber diene zur Nachricht, dass meine Arbeit zwar in die Reihe solcher Publicationen gehört, die mit Billigung des Institutsdirectors als „Arbeiten aus einem Institut“ zum Druck gelangen, dass aber nichtsdestoweniger der Autor die volle Verant-

Digitized by Google

wortlichkeit für seine Arbeit trägt und dieselbe in jedem Falle selbst zu vertreten bereit ist.

XX. Endlich wehrt sich Herr Rossbach (S. 437) gegen meinen Vorwurf, dass er in den meisten seiner Säugethierversuche den undurchschnittenen Vagus gereizt habe. Selbst hier, wo ich mich an die ausdrücklichen Angaben des Herrn Rossbach gehalten habe, die, wie er jetzt erklärt, auf einem „Missverständniss" beruhen, wird mir von jenem Herrn „Uebelwollen" u. A. vorgeworfen.

Doch genug der Proben!

Diese Art der Gegenkritik macht es verständlich, dass Herr Rossbach noch einen Schritt weiter geht, und mit zahllosen persönlichen Bemerkungen, mit Anklagen, Verdächtigungen und Schmähungen aller Art, welche die wesentlichste Gründlage seiner Beweisführung bilden, sogar jene Grenze überschreitet, die für den unbeanstandeten mündlichen wie schriftlichen Verkehr von Menschen jeden Standes durch gewisse staatliche Institutionen gezogen sind. Derartigen Beweismitteln gegenüber bin ich waffenlos, und da ich annehmen darf, dass dieselben auch einer Kritik der von Herrn Rossbach angestellten neuen Versuche über diese Frage von ihm entgegengehalten werden würden, so unterlasse ich eine solche, sowie jedes Eingehen auf eventuelle weitere Auslassungen des Herrn Rossbach ein- für allemal.

Strassburg, im Juni 1875.

2.

Experimentelle Untersuchungen über die Veränderungen der Hornhautzellen bei der traumatischen Keratitis.

Vorläufige Mittheilung

von

Cand. med. Theodor Meyerowitz.

(Aus dem pathologisch-anatomischen Institut zu Königsberg i. Pr.)

Die Keratitiden erzeugte ich bei Herbstfröschen (Rana temporaria) entweder auf indirectem Wege, d. h. ohne Verletzung der Hornhaut selbst, indem ich einen Seidenfaden mittelst einer geraden Nadel in die tiefste Stelle der Nickhaut ein-, durch den Bulbus und das obere Augenlid durchzog und ihn kurz knotete; oder aber den Reiz direct auf die Hornhaut applicirte.

Als Reizmittel benutzte ich den Chlorzinkstift, die Chlorzinklösung, Schwefelsäure und das Glüheisen. Die ersten drei wandte ich genau nach den Vorschriften von Boettcher*) an. Bei der Anwendung des Glüheisens habe ich mich bemüht, die Hornhaut nicht zu perforiren, was bei einiger Uebung gelingt. Ich muss dem Glüheisen den andern Reizmitteln gegenüber den Vorzug geben, weil man hier sicher ist, dass der Reiz auf die Aetzstelle beschränkt bleibt. Bei der Anwendung der Aetzmittel

*) Experimentelle Untersuchungen über die Entstehung der Eiterk. bei der traum. Kerat. Virchow's Archiv Bd. 58.

Digitized by Google

in Substanz oder Lösung ist man bei noch so vorsichtiger Aetzung nicht sicher, ob nicht das Aetzmittel durch die Reibung der Lider und das Ueberfliessen des Conjunctivalsecrets ausser dem beabsichtigten Reizbezirk auch andere Stellen angreift.

Die Operation wurde an mehreren Fröschen gleichzeitig ausgeführt, um die Veränderungen in verschiedenen Zeiträumen studiren zu können; länger als bis zum 8. Tage dehnte ich die Versuche nicht aus.

Der Reiz wurde stets nur auf ein Auge applicirt, das andere wurde zum Vergleich benutzt. Die Frösche wurden nach Ablauf von 1—8 Tagen getödtet, die Hornhäute mit einer scharfen Lanzette abgetragen und entweder frisch in *toto* oder nach vorangegangener Färbung und Zerlegung in Lamellen der mikroskopischen Untersuchung unterworfen.

Es sei mir gestattet, hier statt weiterer Resumés die Präparate selber zu schildern.

1 Tag nach der Reizung. Inducirte Keratitis.

Mikroskopisch lässt sich in diesem Stadium noch nichts Augenscheinliches nachweisen, aber auch die mikroskopischen Veränderungen an den Zellen sind nicht sehr auffallende; sie liegen noch in vollkommen normaler Anordnung, haben aber ihre Ausläufer eingebüsst und sind vergrössert, woraus man schliessen darf, dass die Zellausläufer sich in den Zellenleib zurückgezogen haben und so zur Vermehrung der ursprünglichen Protoplasmamasse beigetragen haben. Das Protoplasma ist um den Kern so zusammengeballt, dass man ihn nicht mehr deutlich erkennen kann; auf den ersten Blick könnte man glauben, man habe kernlose Protoplasmahaufen vor sich, wenn man aber genauer zusieht, so kann man die Umrisse der Kerne, wenn auch nicht sehr deutlich, aber doch erkennen. Die Saftkanäle erscheinen in Folge dessen, dass die Protoplasmaausläufer sich zurückgezogen haben, vollständig leer.

Theilungsvorgänge konnte ich zu dieser Zeit noch nicht constatiren. Hier und da findet man noch vollständig normale Zellen.

2 Tage. Inducirte Keratitis.

Die Hornhaut grauweisslich getrübt, dem entsprechend sind auch die mikroskopischen Veränderungen bedeutend. Die Zellen sind auffallend gross, unregelmässig geformt; die Ausläufer sind breiter als gewöhnlich, sehr kurz und bilden untereinander keine Anastomosen; viele Zellen besitzen blos einen oder zwei breite Ausläufer. Die Veränderungen beschränken sich hier nicht blos auf das Zellprotoplasma, sondern haben auch schon auf die Kerne übergegriffen; man findet diese entweder mehrfach eingeschnürt oder schon in zwei oder mehrere Stücke getheilt. An anderen Stellen desselben Präparates findet man grosse Protoplasmaklumpen von unbestimmter Form mit einer ganzen Brut von Kernen verschiedener Gestalt und Grösse; dass diese Protoplasmaklumpen den Zellen angehören oder aus diesen entstanden sind, ist daraus ersichtlich, dass wenige Ausläufer von diesen Klumpen abgehen. Nicht selten trifft man auf solche Stellen, wo in den Saftlücken mehrkernige Protoplasmaballen liegen, die gar keine Ausläufer mehr besitzen. Diesen Ballen schliessen sich kleine, bald runde, bald ovale Körperchen an, die ihren

Digitized by Google

eigenen Kern haben und durch schmale, protoplasmatische Streifen mit jenen in Zusammenhang stehen. Ausser den geschilderten Gebilden finden sich in grosser Menge kleine, runde Zellen, die entweder frei oder ebenfalls durch schmale, protoplasmatische Fäden miteinander verbunden sind.

An diesen Stellen sucht man vergebens nach normal aussehenden Zellen; es ist damit nicht gesagt, dass die Rundzellen so massenhaft angehäuft sind, dass sie womöglich die strahligen Zellen verdecken könnten, nein, die letzteren sind auch in der That nicht vorhanden, mag man den Tubus einstellen, wie man will, es tauchen keine anderen Zellen auf. An den Stellen, wo Rundzellen wenig vorhanden sind, bekommt man manchmal Zellen zu sehen, die ihre normale Form annähernd beibehalten haben, aber stets getheilte oder eingeschnürte, d. h. in Theilung begriffene Kerne zeigen. Auch sieht man, aber nicht häufig, perlschnurartig gereihte, runde oder längliche Zellen.

3 Tage. Inducirte Keratitis.

Die Hornhaut weisslich getrübt.

Nach Ablauf von 3 Tagen nach Application des Reizes finden wir nicht mehr eine Vergrösserung der Zellen, sondern gerade das Gegentheil: die Zellen sind kleiner als gewöhnlich, von unregelmässiger Gestalt und besitzen gar keine, oder sehr kurze Ausläufer; die Kerne sind mehrfach getheilt.

Die Saftlücken sind im Verhältniss zu diesen Zellen sehr gross, die Saftkanäle leer. Dieses Bild trifft man im vorliegenden Präparate selten; meistens sieht man hier in den Saftlücken viele kleine, runde Zellen, die von einander entweder vollständig getrennt oder durch schmale Protoplasmafäden miteinander verbunden sind.

Strahlige Hornhautkörperchen, oder sonstige Zellen, wie in den vorigen Präparaten, sind neben oder unter den runden nicht zu finden.

Man muss also annehmen, dass auch hier die strahligen Hornhautkörperchen die oben geschilderten Veränderungen durchgemacht haben und sich jetzt zu runden Zellen, oder besser gesagt, zu Wanderzellen umgebildet haben. Nicht immer aber ist der Verlauf ein so rapider; andere Hornhäute zeigten nach Ablauf von 3 Tagen nach der Application des Entzündungsreizes durchaus nicht diese bedeutenden Veränderungen, ja man fand zwar in vielen Fällen getheilte Kerne, die überwiegende Anzahl aber zeigte ein fast ganz normales Verhalten. Der Grund dieser verschiedenen Resultate ist wohl in einer verschiedenen individuellen Reizbarkeit zu suchen.

5 Tage. Inducirte Keratitis.

Die Hornhaut grauweiss getrübt.

Die Saftlücken mit ihren Kanälen sind schön sichtbar; in diesen findet man statt der normalen strahligen Zellen mehrere ungleich grosse und kleinere, unregelmässig geformte Zellen, wie auch kleine Rund- und Spindelzellen mit einem Kern. Ausserdem viele grosse, platte Zellen mit zwei oder mehreren Kernen. Ungefähr normal aussehende findet man äusserst wenig, aber auch diese können wir nicht normale Zellen nennen, denn auch diese haben getheilte Kerne. Andere Stücke der-

Digitized by Google

selben Hornhaut zeigen, ausser den erwähnten Bildern, grosse Protoplasmaballen mit ungemein vielen Kernen und einige Herde runder, kernloser Zellen; die Grundsubstanz ist an diesen Stellen nicht mehr zu erkennen.

Ich will nun die Beschreibung der Präparate am 6. und 7. Tage nach der Reizung schuldig bleiben, da sie nichts Besonderes den vorigen gegenüber darbieten; der Vollständigkeit halber will ich noch eins von 8 Tagen beschreiben.

8 Tage. Inducirte Keratitis.

Die Hornhaut grauweiss getrübt.

Stellenweise findet man eine reichliche Anhäufung von Eiterzellen in unregelmässigen Abständen von einander entfernt, bald viele in einem Haufen (Eiterknoten), bald reihenweise angeordnet, ferner kleine Spindelzellen mit dunkelgefärbten Kernen. Nirgends findet man unter oder zwischen den genannten Gebilden normale Hornhautzellen.

An anderen Stellen stösst man auf Zellen, die annähernd das Aussehen der normalen Hornhautkörper haben, die aber mehrere Kerne oder einen, der viele Einschnürungen zeigt, besitzen. Die Ausläufer dieser Zellen erscheinen schmal und in viele Stücke zerfallen. Manche Saftlücken sammt Kanälen erscheinen vollständig leer.

Ich will nun zur Beschreibung der Präparate, die centralgeätzten Hornhäuten entnommen sind, übergehen und werde mich hier mit einigen begnügen müssen, denn alle anzuführen, würde zu weitläufig sein.

1 Tag. Centrale Keratitis. Aetzung mit Schwefelsäure.

Centrale graue Trübung umgeben von einem leicht matten Hof. Im Centrum sieht man vacuolenhaltige Zellen, einzelne runde Zellen, den Eiterkörperchen ähnlich, und kernhaltige Spindelzellen.

Im Reizbezirk — grosse Protoplasmaklumpen, die mehrere Kerne in sich einschliessen und auch Spindelzellen. An der Peripherie findet man meistens ganz normale Zellen, ebenso in den übrigen Regionen der tiefern Schichten.

5 Tage. Centrale Keratitis. Glüheisen.

Die Cornea nur im Centrum getrübt.

In der Aetzstelle und in einem grossen Umfang rings um diese sind die Hornhautzellen vollständig verschwunden; man sieht entweder die helle Grundsubstanz, oder noch Fetzen des Brandschorfs daran hängen. Dann folgt eine Zone (Reizungszone) in der man Zellen sieht, die noch annähernd den Charakter der Hornhautkörperchen tragen; sie haben aber kurze, stumpfe Ausläufer und enthalten mehrere getheilte und eingeschnürte Kerne, zeigen also eine ausgesprochene Kernproliferation. Je mehr der Peripherie zu, desto mehr bekommen die Zellen ihr normales Aussehen. Rundzellen findet man nur im Reizbezirk und auch da sehr spärlich.

8 Tage. Centrale Keratitis. Glüheisen.

In der Nähe des Brandschorfs findet man keine einzige, normale Zelle, sondern kleinere und grössere runde Zellen mit dunkel gefärbten

Digitized by Google

Kernen. Etwas mehr der Peripherie zu findet man unregelmässig geformte Körperchen, auch Spindelzellen mit einem, zwei und mehreren Kernen. Diese Gebilde liegen in den Saftlücken, von denen man helle Kanäle, leere Saftkanäle, nach verschiedenen Richtungen hin ausstrahlen sieht. Die genannten Veränderungen findet man in der Nähe der Aetzstelle auch in den tiefern Schichten; je mehr man sich aber der Peripherie nähert, desto mehr nehmen diese Veränderungen ab. Am Rande der oberen Schichten findet man nur vereinzelte, runde Zellen und veränderte Hornhautkörperchen, in den tieferen Schichten aber ein ganz normales Bild. In allen diesen Fällen zeigte die Hornhaut des zweiten Auges ganz normale Bilder. Wie gesagt, blieben Versuche mit dem Chlorzinkstift und der Chlorzinklösung ebenfalls nicht aus. Von diesen Präparaten hätte ich nur so viel hinzuzufügen, dass sie ausser den oben beschriebenen Veränderungen stets vacuolenhaltige Zellen aufzuweisen hatten.

Ich habe mich nun bemüht, mit der vorhergegangenen kurzen Beschreibung einzelner Präparate so weit als möglich alles Wesentliche darzustellen, was ich gesehen habe, um den nun folgenden Schlüssen einen thatsächlichen Boden zu geben.

Ich formulire dieselben zunächst in folgendem Hauptsatz:

Bei der traumatischen Keratitis erleiden die Hornhautkörperchen Veränderungen, welche zur Entstehung von Eiterzellen führen.

Die Veränderungen, welche die Hornhautkörperchen bis zur Umwandlung in Wanderzellen durchmachen, sind folgende:

1) Vergrösserung der Zellen und Ausläufer.

2) Umwandlung der sternförmigen Zellen zu unregelmässig geformten Protoplasmaklumpen durch Zurückziehen der Ausläufer in den Zellenleib; beginnende Kerntheilung.

3) Ausgesprochene Kerntheilung; Verkleinerung der Protoplasmaballen durch partielle Abschnürung.

4) Auftreten von scharf abgegrenzten, kleinen, freien, runden und spindelförmigen Zellen in den Saftlücken an Stelle der mehrkernigen Protoplasmaballen.

Eine bestimmte Zeit, welche der Cyclus dieser Veränderungen in Anspruch nimmt, bin ich nicht im Stande anzugeben, denn einzelne Individuen einer und derselben Thierspecies antworten verschieden auf einen und denselben Reiz; so habe ich z. B. in einer Hornhaut eines Frosches schon nach Ablauf von 2 Tagen nach der Reizapplication die ausgesprochenste Kerntheilung gefunden, in der andern dagegen nach 3 Tagen nur eine leise Andeutung davon.

Genaueres über diesen Gegenstand werde ich in meiner Inaugural-Dissertation veröffentlichen.

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. Neumann, sage ich für die gütige Unterstützung bei diesen Untersuchungen meinen aufrichtigsten Dank.

Königsberg i. Pr., April 1875.

Digitized by Google

VI.

Untersuchungen über den Einfluss der Temperatur auf Bakterienvegetation.

(Aus dem Laboratorium des Prof. Dr. Dragendorff in Dorpat.)

Von

Leonid Bucholtz, Stud. med.

Soweit mir bekannt, sind alle Autoren, die über Bakterien, Fäulniss und Gährung geschrieben, darin einig, dass zum Gedeihen der Bakterien, zum Zustandekommen von Fäulniss und Gährung eine feuchte Luft, und eine Temperatur von + 30 bis 40° C. die günstigsten Bedingungen sind.

Eine weniger erfreuliche Uebereinstimmung finden wir in den Angaben über die Temperatur, welche Bakterien zu tödten im Stande ist.

Cohn*) gibt an, dass Bakterien zu Grunde gehen, wenn man künstliche Nährflüssigkeiten, die mit diesen inficirt worden sind, längere Zeit auf 60° C. erwärmt; damit sei aber nicht gesagt, dass bei praktischer Anwendung 100° C. nicht nothwendiger zur Tödtung der Bakterien wären, als 60° C. — Andererseits gibt er an, dass diese Organismen eine sehr bedeutende Kälte (— 18° C. 7 Stunden lang) ohne Nachtheil aushalten können, dass sie aber bei 0° C., wahrscheinlich schon bei etwas höherer Temperatur in Kältestarre verfallen.

Das gilt aber nur für künstliche Nährflüssigkeiten. Wenn er thierische oder pflanzliche Gewebe in Wasser einer Temperatur von + 60—100° C. aussetzt, so kann er kein constantes Resultat er-

*) Untersuchungen über Bakterien. Beiträge zur Biol. der Pfl. II. 1872. S. 213 u. ff.

Digitized by Google

zielen. Bald treten Bakterien auf, bald fehlen sie. Bacillus subtilis erweist sich gegen höhere Temperatur widerstandsfähiger, als Bacterium termo.

Dem widersprechende Resultate lassen sich aus Huizinga's Abiogenesisversuchen ziehen. Huizinga*) kocht seine bakterienerzeugende Flüssigkeit 10′ lang, und erhält Bakterien; er setzt sie 5—10′ lang im Papin'schen Topf einer Temperatur von + 102 bis 108° C. aus, und — das Resultat ist dasselbe.

Will man hier nicht eine Abiogenesis annehmen, so muss man glauben, dass die angegebenen Temperaturen und die angegebenen Zeiten nicht genügt haben, um die Bakterienkeime in Huizinga's Flüssigkeit zu vernichten.

In der That suchen ihn seine Gegner Sanderson, Samuelson, Putzeys, zu schlagen, indem sie beweisen, dass 5—10′ langes Kochen nicht genügt, um alle in der Flüssigkeit enthaltenen Keime zu tödten. Kochen sie die vorgeschriebene Flüssigkeit länger, so erhalten sie nie Bakterien.

Ganz vereinzelt stehen die Angaben von Calvert und Place. Nach Letzterem werden Bakterien erst bei 180° C. vernichtet, nach Ersterem sind dazu sogar + 204° C. erforderlich.**)

In den folgenden Versuchen gehe ich zunächst darauf aus, die niedrigste und höchste Temperatur zu ermitteln, bei der Bakterien sich in einer bestimmten Nährflüssigkeit überhaupt noch entwickeln, sodann die Zeit zu bestimmen, die nöthig ist, um Bakterien durch Sieden ihres Fortpflanzungsvermögens zu berauben.

Wie in meiner Arbeit: „Antiseptica und Bakterien"***) benutzte ich auch zu diesen Untersuchungen eine Nährflüssigkeit, die auf 100 C.-C. destillirten Wassers

10 Grm. käuflichen Candiszuckers,
1 „ weinsauren Ammoniaks und
0,5 „ phosphorsauren Kalis

enthielt. Wie dort diente mir das Eintreten der mit blossem Auge erkennbaren Trübung der klaren Flüssigkeit, resp. der Grad derselben als Kriterium der üppigsten Vegetation, des besten Gedeihens; die Untersuchungsmethode hier ist dieselbe, wie ich sie dort angewandt habe.

*) Pflüger's Archiv. Bd. VII. u. VIII. 1873.

**) Beide Zahlen habe ich in den Originalarbeiten nicht nachlesen können. Möglicher Weise sind durch einen Druckfehler aus 160 resp. 204° Fahrenheit 160 resp. 204° Celsius geworden.

***) Dieses Archiv. Bd. IV. Heft 1. S. 1 u. ff.

Digitized by Google

Versuche I.

Am 1. October 1874 werden 8 wohl desinficirte Opodeldocgläser mit je 50 C.-C. Nährflüssigkeit gefüllt, um 12 h 15′ Mittags mit je 5 Tropfen Tabacksinfus inficirt und an verschiedene Orte des Laboratoriums gestellt.

No. 1 und 1′ werden in den Keller gebracht. In diesem herrscht während der Versuchsdauer eine mittlere Temperatur von + 11,2 ° C. — aus dreimal täglich gemachten Beobachtungen berechnet. — Minimum der Temper. 10,6 ° C. Maximum 12,5 ° C.

No. 2 und 2′ werden in ein ungeheiztes Zimmer in die Nähe des Fensters gestellt. Durchschnittstemp. + 14,4 ° C. Minimum 13,0 ° C. Maximum 16,2 ° C.

No. 3 und 3′ blieben auf meinem Platz im täglich geheizten Laboratorium. Mittlere Temperatur + 16,5 ° C. Minimum 15,6 ° C. Maximum 17,1 ° C.

No. 4 und 4′ stellte ich in einen Brutofen. Durchschnittstemperatur in demselben + 33,7 ° C. Minimum 32,2 ° C. Maximum 34,8 ° C.

Am 2. October 9 h 15′ Morgens No. 1, 1′, 2 und 2′ klar, No. 3 und 3′ verdächtig (am Nachmittag leicht trübe), No. 4 und 4′ milchig.

Am 3. October 8 h 30 Morgens 1 und 1′ verdächtig, in 2 und 2′ beginnt Trübung, 3 und 3′ trübe, 4 und 4′ milchig.

Am 4. October 9 h Morgens 1 und 1′ verdächtig, 2, 2′, 3 und 3′ stark trübe. Ein Unterschied zu Gunsten von 3 und 3′ kann constatirt werden. 4 und 4′ milchig.

Die Beobachtung von 2—4 und 2′—4′ wird aufgehoben.

Am 7. October leichte Trübung in 1 und 1′.

Versuch beendet.

Obgleich der Unterschied der Temperaturen, denen No. 1—3 und 1′—3′ ausgesetzt waren, kein grosser, so ist sein Einfluss auf die Geschwindigkeit der Bakterienentwicklung doch ein deutlicher. Erst am 6. Tage wird in den Opodeldocgläsern, die im Keller bei einer sehr feuchten Luft und einer Temperatur von etwa 11,2 ° C. verweilten, leichte Trübung bemerkt, während die in den Zimmern vertheilten Nummern schon lange stark trübe bis undurchsichtig geworden. Die auffallende Verzögerung der Trübung mag mit der feuchten, etwas widrig riechenden Luft des Kellers in Zusammenhang gestanden haben. Dass eine solche Luft Schimmelbildung begünstigt, ist eine bekannte Thatsache; dasselbe gilt für die Weingährung.

Aber auch in den Gläsern, die einer normal feuchten Luft ausgesetzt gewesen, konnte ein deutlicher Unterschied sowohl im Beginn als auch im Grade der Trübung erkannt werden. Hier lässt es sich nur auf Rechnung der Temperaturdifferenz setzen. In beiden Gläsern, die bei ca. 14 ° C. stehen, beginnt die Trübung erst nach

Digitized by Google

etwa 2 mal 24 Stunden, bei ca. 16,5 ° C. ist Trübung schon nach 24 Stunden deutlich. Dem entsprechend sind die Gläser 3 und 3′ um Schluss der Versuche trüber, als 2 und 2′.

Wie zu erwarten stand, erwies sich die Temperatur des Brutofens als die der Bakterienvegetation günstigste. Schon innerhalb 21 Stunden sind alle Phasen der Trübung durchlaufen, und die Gläser 4 und 4′ erscheinen schon bei der ersten Beobachtung milchig.

Dass die geringere und langsam eintretende Trübung der anderen Gläser nicht von schlechter Aussaat herrührte, beweisen No. 4 und 4′.

Versuche II.

Diese Versuche stellte ich gleichzeitig mit den vorigen, aber nur in meiner Wohnung an. Die höchste Temperatur erzielte ich hier in einer Brutmaschine, die durch eine Weingeistlampe geheizt wurde. Das Thermometer in derselben zeigte fast constant + 60 ° C.; nur während einer Nacht war die Temperatur auf 58,5 ° C. gefallen und hatte sich am Morgen bis 61,0 ° C. erhoben.

Am 1. October 1874 werden 4 wohl desinficirte Opodeldocgläser und 2 kleine Fläschchen, 3 und 3′ (Opodeldocgläser passten nicht in meine Brutmaschine), mit je 50 resp. 20 C.-C. Nährflüssigkeit gefüllt, um 2 h 15′ Nachmittags mit je 5 resp. 2 Tropfen Tabacksinfus inficirt.

No. 1 und 1′ stehen in einem kalten Raum bei einer Durchschnittstemperatur von + 8,8 ° C. Minimum 6,2 ° C. Maximum 11,2 ° C.

No. 2 und 2′ werden auf meinen Schreibtisch gestellt. Mittlere Temperatur + 14,8 ° C. Minim. 13,5 ° C. Maxim. 15, 6 °C.

No. 3 und 3′ kommen in die Brutmaschine, deren Temperatur fast constant + 60,0 ° C. beträgt.

Am 2. October Morgens No. 1 und 1′ klar, ebenso No. 2, 2′, 3 und 3′. Am Abend No. 2 und 2′ verdächtig.

Am 3. October Morgens No. 1, 1′, 3 und 3′ klar, No. 2 und 2′ leicht trübe. Am Abend werden No. 3 und 3′ nochmals mit je 3 Tropfen Tabacksinfus inficirt.

Am 4. October Morgens No. 1 und 1′, 3 und 3′ klar, No. 2 und 2′ stark trübe. Am Abend nahm ich No. 1 und 1′ ins warme Zimmer und löschte die Lampe unter der Brutmaschine aus.

Am 8. October No. 1 und 1′ trübe; No. 2 und 2′ milchig; No. 3 und 3′ klar. — Um zu prüfen, ob die Flüssigkeit in 3 und 3′ zur Bakterienernährung noch tauglich, inficirte ich sie zum dritten Male mit einigen Tropfen Tabacksinfus. Sie trübt sich bald und ist nach 3 Tagen undurchsichtig.

Es lehren diese Versuche, dass Bakterien in der von mir benutzten Nährflüssigkeit bei einer Temperatur von + 60 ° C. einerseits, und + 8 ° C. andererseits nicht gedeihen. Noch mehr, er lehrt, dass Bakterien in einem Medium von + 60 ° C. absterben,

Digitized by Google

sobald sie etwa 24 Stunden in ihm verweilen, denn sonst hätten sich No. 3 und 3' ohne wiederholte Infection trüben müssen, sobald sie der hohen Temperatur entrückt wurden.

Die Bakterien in No. 1 und 1' waren, so lange sie sich im kalten Raume befanden, gleichsam erstarrt; in der Wärme belebten sie sich neu und rasch trat Trübung ein.

Mit Berücksichtigung der Resultate dieser Versuchsreihen und der Unregelmässigkeiten in der Bakterienentwicklung, die in anderen Versuchen*) eintraten, sobald sich die Temperatur des Brutofens, in dem ich gewöhnlich züchtete, 40° C. näherte, oder diese sogar überstieg, — die Flüssigkeit trübte sich langsam, blieb mitunter sogar klar oder nur schwach trübe, — komme ich zu dem folgenden Schluss:

> Bakterien gedeihen in der von mir benutzten Nährflüssigkeit bei Temperaturen von + 10° C. an bis etwa + 45° C. Am schnellsten tritt Trübung bei etwa + 35° C. ein und erreicht in der relativ kürzesten Zeit**) den höchsten Grad. Temperaturen über 37° C. sind dem Gedeihen der Organismen nachtheilig. Von 10° C. an bis 35° C. steigt die Schnelligkeit der Bakterienentwicklung mit der Temperatur.

Anlangend den Einfluss niederer Temperaturen auf Bakterien in üppigster Proliferation, die die betreffende Nährflüssigkeit undurchsichtig oder milchig gemacht, so habe ich, um ihn zu studiren, keine besonderen Versuche angestellt. Aus beiläufig gemachten Beobachtungen***) jedoch kann ich Cohn's Angaben vollständig bestätigen.

Liess ich durch Bakterien milchige Nährflüssigkeit, um sie bakterienfrei zu erhalten, 2 oder 3 mal, sei es in künstlicher Kältemischung bei — 25° C., sei es im Freien, gefrieren, so senkten sich die Bakterien, und der grösste Theil der aufgethauten Nährflüssigkeit wurde verhältnissmässig klar. Blieb diese Flüssigkeit aber einige Tage im warmen Zimmer, so trübte sie sich rasch wieder, auch wenn der das Gefäss verschliessende Wattepfropf nicht gelüftet worden war.

Brachte ich ein Gefäss mit milchiger Nährflüssigkeit in den

---

*) „Antiseptica und Bakterien." Dieses Archiv. Bd. IV. Heft 1. S. 1.

**) Ibid. S. 4.

***) Die vorliegende Arbeit verdankt ihre Entstehung einer Reihe von Untersuchungen über Bakterien, die ich im Laufe des Jahres 1874 anstellte und die auch noch an die Oeffentlichkeit treten sollen.

Digitized by Google

Vorraum des Eiskellers, in welchem, so lange das Eis noch vorhielt, constant eine Temperatur von + 4° C. herrschte, so senkte sich der grösste Theil der Bakterien gleichfalls; die Nährstoffe, wenigstens der Zucker, wurden gar nicht, oder nur sehr langsam weiter zersetzt, wie ich aus dem geringen Verlust an diesem, den ich durch Analyse ermitteln konnte, schloss. — Solche Flüssigkeiten liessen sich durch feines Filtrirpapier und Kohle leichter filtriren als direct aus dem Brutofen gewonnene. Die ersten Portionen gingen meist klar durch, und erst als die zu filtrirende Flüssigkeit Zimmertemperatur erreicht hatte, fanden sich auch im Filtrat Bakterien. Warme Nährflüssigkeit ging sofort trübe durch. Auch beim Filtriren durch Thoncylinder scheint es, wie ich aus einem eigenen und vielen fremden*) unter meinen Augen angestellten Versuchen schloss, nothwendig, dass eben aufgethaute Bakterienflüssigkeit filtrirt werde. Flüssigkeit von Zimmertemperatur geht bisweilen trübe durch.

Schon bei + 4° C. also verfallen Bakterien sowohl in der von mir stets angewandten als auch in anders zusammengesetzter Nährflüssigkeit in eine Lethargie, die ihnen das Fortpflanzungs- und, wie es scheint, auch das Penetrationsvermögen raubt. Aus dieser Lethargie erwacht, verhalten sie sich wie alle anderen Bakterien, die nie schädlichen Einflüssen ausgesetzt gewesen.

Die 3 folgenden Versuchsreihen endlich sollen das Verhalten der Bakterien zur Siedetemperatur beleuchten.

Die Bereitung der zu den Transplantationen bei meinen Versuchen über das Verhalten der Antiseptica zu Bakterien**) benutzten Reagenzgläser hatte mich gelehrt, dass ein 10 bis 15′ langes Kochen im Parafinbad ausnahmlos genügt, um alle in der Nährflüssigkeit oder in den bisweilen absichtlich mangelhaft gereinigten Gläsern enthaltenen Bakterien und deren Keime zu vernichten. Da aber die Gläser stets im Luftbade bei einer Temperatur von 60—100° C. getrocknet worden waren, so war anzunehmen, dass das Trocknen an und für sich den Bakterien geschadet, das nachfolgende Kochen sie vollends getödtet habe.

Die erste der folgenden Versuchsreihen, in der ich die Nährflüssigkeit vor dem Sieden inficirte, lehrt, dass ein 10′ langes Kochen nicht ausnahmlos genügt, um das Fortpflanzungsvermögen der Bakterien zu vernichten.

---

*) Drd. Veh in seiner demnächst erscheinenden Inaug.-Diss.

**) l. c. S. 5 u. f.

Digitized by Google

Versuche III.

Am 24. October werden 6 Reagenzgläser mit je 15 C.-C. einer nicht gekochten Nährflüssigkeit gefüllt, um 3 h. Nachmittags mit je 2 Tropfen eines Tabacksinfuses inficirt und mit carbolisirter Watte fest verstopft. Durch ein Fadenkreuz wird der Verschluss verstärkt. Um 3 h 15′ Nachmittags werden die also zubereiteten Reagenzgläser bis auf No. 1 in ein Parafinbad versenkt.

No. 2 verweilt darin eine Minute. Beim Herausnehmen siedet die Nährflüssigkeit noch nicht.
„ 3 „ „ fünf Minuten,
„ 4 „ „ zehn „
„ 5 „ „ fünfzehn „
„ 6 „ „ zwanzig „

Die Temperatur des Parafins betrug beim Einsenken der Gläser + 127 ° C. Sie fiel bis auf 125 ° C., stieg aber gleich darauf und blieb bei etwa + 130 ° C.*)

Um 3 h 35′ Nachmittags werden alle Reagenzgläser in den Brutofen gebracht.

Am 25. October um 8 h 15′ Morgens ist No. 1 durchscheinend, No. 2 trübe, No. 3—6 klar.

Am 26. October um 8 h 15′ Morgens No. 1 undurchsichtig, No. 2 durchscheinend, No. 3 klar, in No. 4 beginnt Trübung, No. 5 und 6 klar.

Am 27. October um 9 h 45′ Morgens No. 1 und 2 milchig, in No. 4 ein Häutchen aus eng miteinander verschlungenen Fadenbakterien. Die Flüssigkeit leicht trübe, enthält freie Fadenbakterien. — No. 3, 5 und 6 klar.

Am 5. November No. 3, 5 und 6 klar.

Versuche beendet.

Während der nicht gekochte Inhalt des Glases No. 1 nach etwa 17 Stunden nur noch durchscheinend ist, ist No. 2, das sich nur eine Minute in einer Umgebung von + 125 bis + 127 ° C. befunden hatte, blos trübe; ein Einfluss der hohen Temperatur auf die inficirenden Bakterien ist also nicht zu verkennen.

Die 5′, 10′ 15′ und 20′ gekochten Flüssigkeiten bleiben bis zum Ende des Versuches ungetrübt, in No. 4 dagegen, das 10′ im Parafinbad verweilt, entwickelt sich nach nicht ganz 2 mal 24 Stunden Leptothrix (Cohn).

Es stimmt das mit der Angabe Cohn's**), dass Fadenbakterien hohen Temperaturen mehr Widerstand entgegensetzen, als Stäbchen und Kugeln, überein.

Versuche IV.

Am 28. October 1874 um 2 h 40′ Nachmittags werden 7 je 15 C.-C. ungekochter Nährflüssigkeit enthaltende Reagenzgläser mit je 4 Tropfen

*) Ueber die Temperaturen, die ich in ebenso behandelten Reagenzgläsern beobachtete, vgl. „Antiseptica und Bakterien", l. c. S. 6.

**) l. c. S. 176 u. 218.

Digitized by Google

Bakterien aus Cohn'scher Nährflüssigkeit, die sich bei Transplantationen als vorzüglich entwicklungsfähig bewährt, inficirt, wie oben verschlossen und, mit Ausnahme von No. 1, um 3 h 5′ Nachmittags ins Parafinbad versenkt. Die Temperatur dieses schwankte während des Kochens zwischen + 125 und + 130 ° C.

No. 2 verweilt darin drei Minuten. Bei der Herausnahme siedet die Flüssigkeit.
„ 3 „ „ fünf Minuten.
„ 4 „ „ zehn „
„ 5 „ „ fünfzehn „
„ 6 „ „ zwanzig „
„ 7 „ „ fünfundzwanzig „

Um 3 h 35′ werden die Reagenzgläser in den Brutofen gestellt.

Am 29. October um 8 h 45′ Vormittags No. 1 stark trübe, No. 2—7 klar.

Am 30. October um 8 h 30′ Vormittags No. 1 durchscheinend, No. 2—7 klar.

Am 31. October um 8 h 30′ Vormittags No. 1 milchig, No. 2 leicht trübe, No. 3—7 klar.

Am 5. November. Die Trübung in No. 2 hat fast gar nicht zugenommen, es enthält wenig vereinzelte Fadenbakterien. No. 3—5 sind klar geblieben.

Schon ein fünf Minuten langes Einwirken der hohen Temperatur auf die inficirenden Bakterien hatte genügt, um diese ihrer Fortpflanzungsfähigkeit zu berauben. In Reagenzglas 3 sowohl, als auch in allen höheren Nummern war Bakterienentwicklung ausgeblieben. In No. 2, das 3′ lang im Parafinbade verweilt, bildeten sich sehr langsam einige Fadenbakterien, die nicht im Stande waren, die Flüssigkeit erheblich zu trüben.

Versuche V.

Am 28. October 1874 werden von 7 Reagenzgläsern, die etwa 10 C.-C. fast milchiger Nährflüssigkeit enthielten, 6 von 10 h 25′ Vormittags an im Parafinbade einer Temperatur von + 120 bis + 130 ° C. ausgesetzt.

No. 2 verweilt darin drei Minuten. Es siedet.
„ 3 „ „ fünf „
„ 4 „ „ zehn „
„ 5 „ „ fünfzehn „
„ 6 „ „ zwanzig „
„ 7 „ „ fünfundzwanzig „

Um 11 h 45′ Vormittags, nachdem sich die Flüssigkeit in allen Gläsern genügend abgekühlt, wird transplantirt. Reagenzgläser α—η, die schon früher einem 10—15′ langen Sieden im Parafinbad unterworfen gewesen waren, inficirt mit je 5 Tropfen aus No. 7—1, und zwar α aus 7, β aus 6 etc. — Nach jeder Transplantation wird die dazu benutzte Pipette in Alkohol von 95 ° getaucht und in der Flamme einer

Digitized by Google

Berzeliuslampe bis zum völligen Verkohlen aller organischen Partikelchen geglüht.

Die Reagenzgläser α—η werden in den Brutofen gestellt.

Am 29. October um 8 h 45′ Morgens ist η stark trübe, α—ζ klar.

Am 30. October ist η milchig, α—ζ unverändert.

Bis zum 5. November hat sich in dem Aussehen der Flüssigkeit in α—ζ nichts geändert, sie ist klar und bakterienfrei.

Versuche beendet.

Es hatte also schon ein Erhitzen von drei Minuten genügt, um die Bakterien in milchiger Nährflüssigkeit ihres Fortpflanzungsvermögens zu berauben. Ob sie dieses mit der Zeit wiedergewonnen, vermag ich nicht anzugeben, da eine zweite Transplantation mir unmöglich war.

Aus den 3 letzten Versuchsreihen geht hervor, dass Bakterien in der von mir benutzten Nährflüssigkeit, was ihr Fortpflanzungsvermögen betrifft, der Siedetemperatur gewöhnlich schon in fünf Minuten erliegen, dass aber, wenn Fadenbakterien zugegen sind, selbst ein zehn Minuten langes Kochen nicht genügt, um diese zu vernichten.

Dass nach stundenlangem Kochen bakterienhaltiger Nährflüssigkeit die Bakterien sich zusammenballen und zu Boden sinken, konnte ich beobachten, wenn ich solche Nährflüssigkeiten entweder für sich, oder nach Ansäuern mit etwas verdünnter Schwefelsäure der Destillation unterwarf. Ich destillirte gewöhnlich so lange, bis der flüssige Inhalt der Retorte bis auf etwa $^1/_4$ seines Volums zusammengeschrumpft war. Dieser Rückstand war fast vollständig, mitunter vollständig klar, und die Bakterien lagen am Boden der Retorte resp. des Gefässes, in das man ihn goss.

Dorpat, im März 1875.

Digitized by Google

VII.

Arbeiten aus dem Institut für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

9.

Untersuchungen über Fliegenpilz-Alkaloïde.

Von

Dr. Erich Harnack,

Assistent an dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie an der Universität Strassburg.

Nachstehend mitgetheilte Untersuchungen verfolgen in erster Linie den Zweck, eine genauere Kenntnissnahme von den chemischen Eigenschaften des Muscarins, jenes von Schmiedeberg und Koppe*) entdeckten Alkaloïds des Fliegenschwammes, anzubahnen. Veranlassung zu denselben gab zunächst die Erwägung, dass es wünschenswerth sei, auch in die chemischen Verhältnisse und Beziehungen einer in ihren pharmakologischen Eigenschaften so gut gekannten Substanz weiter einzudringen, sodann aber eine Erfahrung, welche bald nach der Entdeckung des Muscarins gemacht worden war, bisher jedoch noch nicht veröffentlicht worden ist, dass man nämlich bei der Darstellung des Muscarins aus Fliegenschwämmen nicht einen einheitlichen chemischen Körper, sondern ein Gemenge gewinnt, welches ausser dem Muscarin in bedeutender Menge eine Substanz enthält, die in gewissen Eigenschaften und Reactionen dem Muscarin bis zum Verwechseln ähnlich, pharmakologisch jedoch wirkungslos ist. Augenscheinlich ist dieser Körper, welcher stark basische Eigenschaften besitzt, schon in den Fliegenpilzen präformirt. Auch für die Existenz noch anderer, ebenfalls unwirksamer Körper in dem aus den Fliegenschwämmen gewonnenen rohen „Muscarin" hatten sich Anzeichen

*) Das Muscarin etc. Leipzig, 1869.

Digitized by Google

ergeben. Es musste von Interesse sein, diese Körper sowie das Muscarin selbst genauer zu studiren, um wo möglich die Beziehungen derselben untereinander aufzudecken; ich übernahm es daher, das Studium dieser Substanzen, welche schon seit einigen Jahren von Prof. Schmiedeberg aufgefunden und grösstentheils rein dargestellt worden waren, weiter fortzuführen. Wenn es auch bisher, namentlich des nicht zureichenden Untersuchungsmaterials wegen, noch nicht gelungen ist, die Arbeit bis zum völligen Abschluss zu bringen und die Constitution des Muscarins sicher zu ermitteln, so ist doch die Fortsetzung der hier begonnenen Arbeit für die nächste Zeit gesichert und Hoffnung vorhanden, dass darüber in Bälde Weiteres berichtet werden kann.

Bei der Darstellung des rohen Muscarins wurde im Allgemeinen das frühere Verfahren (l. c. p. 4—9) eingehalten. Die getrockneten Schwämme wurden mit Alkohol extrahirt, das Extract nach dem Verjagen des Alkohols von Fett befreit und weiter in der (l. c. p. 5) angegebenen Weise gereinigt. Zum Ausfällen diente Quecksilberjodid-Jodkalium, welches der mit Schwefelsäure angesäuerten wässrigen Lösung so lange zugesetzt wurde, als noch ein Niederschlag entstand. Hierauf wurde der letztere von der Flüssigkeit getrennt, und in diese Quecksilberjodid gebracht, welches sich in reichlichen Mengen allmählich in dem frei gewordenen Jodkalium in Muscarin-Quecksilberjodid umsetzt. Das Freimachen des Muscarins aus dieser Verbindung geschah in der früher angegebenen Weise. Schliesslich wurde die ganze Masse der Basen in die salzsaure Verbindung übergeführt. Bringt man das so gewonnene Präparat in den Trockenapparat, so krystallisiren lange, je nach dem Grade der Reinheit wasserhelle oder gelblich gefärbte leicht zerfliessliche Nadeln und Säulen aus, die in einer syrupösen Mutterlauge schwimmen. Das Präparat bildet ein Gemenge von Muscarin und der genannten unwirksamen Base, welche letztere wir vorläufig mit dem Namen Amanitin belegen wollen.

Dieser Name ist bereits früher mehrfach für verschiedene, aus Schwämmen gewonnene Präparate gebraucht worden, so z. B. von Letellier, doch waren die mit demselben belegten Substanzen nur Gemenge aus verschiedenen Stoffen, so dass der Name gegenwärtig frei ist. Sollte sich, wofür unsere Untersuchungen manche Anzeichen ergeben haben, die Identität unseres „Amanitins“ mit einer schon längst gekannten organischen Base, dem Bilineurin oder Cholin, mit Sicherheit herausstellen, so würde der Name allerdings wieder überflüssig werden.

LIBRARY OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA
Digitized by Google

Um aus dem Gemenge von Muscarin und Amanitin von letzterem ein reines Präparat zu erhalten, kann man folgenden Weg einschlagen, wobei man den Unterschied in der Zerfliesslichkeit der beiden salzsauren Verbindungen zu ihrer Trennung benutzt: Die oben erwähnten Krystalle werden in der Mutterlauge zu einem Brei zerrührt, letzterer auf Fliesspapier ausgebreitet und, damit er nicht weiter Wasser anziehen kann, mit einer Glocke bedeckt. Es bleiben Krystalle auf dem Papier zurück, während die Mutterlauge in dasselbe eingesogen wird. Diese Procedur wird mehrfach wiederholt, auch die Mutterlauge aus dem Papier ausgewaschen, die Lösung concentrirt, zur Krystallisation gebracht und die sich abscheidenden Krystalle wieder auf gleiche Weise von dem syrupösen Rest getrennt u. s. w. Die Krystalle werden nun mehr und mehr farblos, verlieren in dem nämlichen Grade an Wirksamkeit und waren schliesslich bei völliger Reinheit wirkungslos. Das auf diese Weise gewonnene Präparat von reinem salzsauren Amanitin bestand aus grossen, schneeweissen, leicht zerfliesslichen nadel- oder säulenförmigen Krystallen. Nach längerem, fast zweijährigem Stehen über Schwefelsäure waren die Krystalle an einzelnen kleinen Stellen etwas bräunlich geworden und hatten einen leicht gelblichen Schimmer angenommen, doch war die Lösung derselben farblos.

Auf diese Weise gelingt es also, das Amanitin vom Muscarin zu trennen und ein reines Präparat von ersterem zu erhalten. Ein reines Muscarin erhält man jedoch auf diesem Wege nicht: zu dem Behuf wählten wir eine andere Methode, indem wir die Trennung des Muscarins vom Amanitin durch die Golddoppelsalze beider Basen vornahmen. Hier ist es der Unterschied in der Löslichkeit der beiden Golddoppelsalze, welcher zur Trennung benutzt wird. Beide Basen geben Golddoppelsalze, welche in kaltem Wasser schwer löslich sind, in heissem sich ziemlich leicht lösen, doch ist das Muscarindoppelsalz leichter löslich als das des Amanitins. Wir verfuhren daher folgendermaassen:

Die aus salzsaurem Muscarin und Amanitin bestehende Krystallmasse wurde in wenig Wasser gelöst und mit einer relativ geringen Menge concentrirter Goldchloridlösung versetzt. Der entstandene krystallinische Niederschlag, welcher zum grössten Theil aus dem Amanitingoldsalz besteht, wird abfiltrirt und weiter für sich gereinigt. Das Filtrat wird unter die Luftpumpe gestellt, wobei sich noch in geringer Menge Krystalle des Amanitingoldsalzes ausscheiden. Setzt man der Flüssigkeit nun abermals Goldchloridlösung zu, erwärmt nach

Digitized by Google

der Fällung mässig und filtrirt warm, so enthält das Filtrat fast reines Muscaringoldsalz in Lösung, welches durch Concentration derselben auf dem Wasserbade und langsames Abkühlen an einem kälteren Orte auskrystallisirt. Natürlich sind diese fractionirten Fällungen und Krystallisationen mehrfach zu wiederholen. Diese Methode gewährt den Vortheil, dass man von beiden Basen reine Präparate erhält; denn aus dem bei der ersten Fällung entstandenen Niederschlag kann man reines Amanitingoldsalz erhalten, wenn man denselben in heissem Wasser löst und langsam abkühlen lässt. Die geringen Mengen Muscaringoldsalz, welche ihm beigemengt sind, bleiben in Lösung, während das Doppelsalz des Amanitins auskrystallisirt. Auch diese Procedur muss mehrfach wiederholt werden, um endlich ein völlig reines Präparat zu erhalten. Die Goldsalze des Muscarins und Amanitins krystallisiren in kürzeren oder längeren prismatischen oder nadelförmigen Krystallen, die sich schwer in kaltem, leichter in heissem Wasser, nicht in Aether lösen: in Alkohol sind dieselben löslich, doch findet dabei zum Theil Zersetzung statt. Die Salze sind krystallwasserfrei und sehr beständig, so dass sie sich vortrefflich für die analytische Untersuchung eignen. Bei längerem Aufbewahren im Trockenapparat, beim Erwärmen auf 120° C. bleiben sie unverändert. Bei längerem Stehen an freier Luft findet natürlich allmählich eine Reduction von Gold statt, die Krystalle sind aber durchaus nicht zerfliesslich. Bei stärkerem Erhitzen färben sie sich anfangs dunkler, schmelzen sodann zu einer bräunlichen Masse und zersetzen sich weiterhin unter Abscheidung von Kohle und Entwicklung weisser Dämpfe (Salmiak?). Während der Zersetzung entsteht der charakteristische tabacksähnliche Geruch (l. c. p. 10).

Will man aus dem reinen salzsauren Muscarin-Goldchlorid die reine Base gewinnen, so zersetzt man das Salz mit Schwefelwasserstoff, filtrirt das Schwefelgold ab und entfernt aus dem Filtrat die Salzsäure mit Silberoxyd. Das reine Muscarin ist eine wasserhelle syrupöse Masse, welche im Trockenapparat zu einem Brei kleiner, unregelmässiger, sehr zerfliesslicher Krystalle erstarrt. Dasselbe bildet mit Kohlensäure ein alkalisch reagirendes Salz, mit stärkeren Säuren neutral reagirende, sehr zerfliessliche Salze. Die hauptsächlichsten Reactionen, welche das Muscarin mit Fällungsmitteln u. s. w. gibt, sind bekannt: in diesen Beziehungen verhält sich das Amanitin dem Muscarin ganz analog.

Behandelt man das aus den Schwämmen gewonnene rohe Muscarin mit freier Jodwasserstoffsäure, so erhält man ein Salz, welches im reinen Zustand kleine, weisse, cubische, wenig zerfliess-

Digitized by Google

liche Krystalle bildet. Entfernt man das Jod aus diesem Salze mit kohlensaurem Silber, so erhält man einen unwirksamen, mit dem Amanitin nicht identischen Körper, der sich in wasserklaren, cubischen Krystallen ausscheidet, die wenig zerfliesslich sind und deren Lösung neutral reagirt. Im Uebrigen verhält er sich wie eine Base und bildet mit Säuren gut charakterisirte Salze. In seinen Reactionen verhält er sich dem Muscarin und Amanitin sehr analog und bildet wie diese Gold- und Platindoppelsalze, von denen das erstere schwer löslich in kaltem Wasser, das letztere leicht löslich ist. Weitere Untersuchungen über diesen Körper werden wir unten mittheilen.

Eine analytisch-chemische Untersuchung des Muscarins war bisher noch nicht angestellt worden; die geringe Quantität Substanz, welche den Entdeckern des Muscarins zu Gebote stand, gestattete ihnen nicht, eine solche auszuführen.

Auf eine Verwendung der freien Base oder ihrer einfachen Salze zum Zweck der analytischen Untersuchung des Muscarins mussten wir wegen der hochgradigen Zerfliesslichkeit dieser Substanzen von vorneherein verzichten. Wir hätten im besten Falle annähernde Zahlen erhalten, die für unsern Zweck, eine unbekannte Formel zu berechnen, völlig unbrauchbar gewesen wären. Es blieben daher nur die Doppelverbindungen des Alkaloïds übrig und unter diesen wurde als das voraussichtlich zweckmässigste das salzsaure Muscarin-Goldchlorid gewählt.

Wie man aus dem Gemenge von salzsaurem Muscarin und Amanitin das reine Goldsalz des ersteren erhält, wurde schon oben beschrieben. Ist man nach der beschriebenen Methode schon im Besitz eines reinen Muscarins oder des salzsauren Salzes, so verwandelt man letzteres wieder in das Doppelsalz durch Ausfällen der concentrirten Lösung mit Goldchlorid, leichtes Auswaschen auf dem Filter, Vertheilen des Niederschlags in Wasser und Auflösen desselben durch Erwärmen der Flüssigkeit. Beim allmählichen Erkalten der heiss filtrirten Lösung krystallisirt das Goldsalz in mehr weniger grossen prismatischen oder nadelförmigen Krystallen aus.

Mit diesem Goldsalze wurden Analysen zur Bestimmung des Goldes, Chlors, Kohlenstoff-Wasserstoffs und Stickstoffs ausgeführt. — Die Goldbestimmungen geschahen zum grössten Theil durch Verbrennen der Substanz und Glühen im offenen Porcellantiegel, einzelne auch auf nassem Wege durch Abscheidung des Goldes mit Natron, Natriumamalgam oder Magnesium. In den letzteren Fällen kann gleichzeitg die Chlorbestimmung ausgeführt werden, im ersteren Falle ist darauf zu

Digitized by Google

achten, dass stark geglüht werden muss, weil kleine Kohlenreste in den buchtigen Goldmassen sehr hartnäckig haften bleiben. Das Chlor wurde als Chlorsilber bestimmt. Die Kohlenstoff-Wasserstoffbestimmungen geschahen durch Verbrennen der Substanz im Porcellanschiffchen mit Kupferoxyd und chromsaurem Blei und mit vorgelegten Rollen eines durch Glühen im Wasserstoffstrome reducirten blanken Kupfernetzes in einem langsam hindurch geleiteten Strome von atmosphärischer Luft und Sauerstoff. Der Stickstoff wurde nach Will-Varrentrapp bestimmt. Es folgt das Detail der analytischen Belege.*)

A. Goldbestimmungen.

I. Präparat No. 1; zweimal umkrystallisirt.
0,5552 Substanz gab 0,2393 Gold = 43,10 pCt.

II. Präparat No. 1.
0,2328 Substanz gab 0,1004 Gold = 43,13 pCt.

III. Präparat No. 2; seit $1^1/_2$ Jahren trocken aufbewahrt.
0,5454 Substanz gab 0,2343 Gold = 42,96 pCt.

IV. Präparat No. 3; aus reinem salzsauren Muscarin dargestellt.
0,3806 Substanz gab 0,1637 Gold = 43,01 pCt.

V. Präparat No. 3.
0,2028 Substanz gab 0,0873 Gold = 43,04 pCt.

VI. Präparat No. 4; aus reinem salzsauren Muscarin.
0,2440 Substanz gab 0,1052 Gold = 43,11 pCt.

VII. Präparat No. 5; aus einem Gemenge von salzsaurem Muscarin und Amanitin (vgl. oben) gewonnen, mehrfach umkrystallisirt. Grosse schöne Krystalle.
0,1457 Substanz gab 0,0626 Gold = 42,97 pCt.

VIII. Präparat No. 6; ebenfalls aus dem Gemenge, kleinere Krystalle.
0,3117 Substanz gab 0,1340 Gold = 42,99 pCt.

IX. Präparat No. 6.
0,2921 Substanz gab 0,1261 Gold = 43,17 pCt.

X. Präparat No. 7; aus dem Gemenge gewonnen, vielfach gereinigt. Grosse schöne Nadeln.
0,2208 Substanz gab 0,0947 Gold = 42,88 pCt.

XI. Präparat No. 6.
0,6470 Subztanz gab 0,2785 Gold = 43,05 pCt.

XII. Präparat No. 8; aus reinem salzsauren Muscarin. Grosse schöne Nadeln.
0,1666 Substanz gab 0,0714 Gold = 42,86 pCt.

XIII. Präparat No. 9; aus reinem salzsauren Muscarin.
0,2808 Substanz gab 0,1208 Gold = 43,02 pCt.

B. Gold- und Chlorbestimmung.

XIV. Präparat No. 9.
0,3095 Substanz gab 0,1327 Gold = 42,88 pCt. Au und 0,3877 Chlorsilber = 0,0958 Chlor = 30,97 pCt. Cl.

*) Die ersten meiner Analysen, welche, wie sich später ergab, noch mit unreinen Präparaten, Gemengen von Muscarin- und Amanitingoldsalzen, angestellt worden waren, habe ich von der Veröffentlichung ausgeschlossen.

Digitized by Google

C. Kohlenstoff-Wasserstoffbestimmungen.

XV. Präparat No. 3.
0,5418 Substanz gab 0,2614 $C\Theta_2$ (= 0,0713 C) = 13,16 pCt. C und 0,1522 $H_2\Theta$ (= 0,0169 H) = 3,12 pCt. H.

XVI. Präparat No. 3.
0,5532 Substanz gab 0,2732 $C\Theta_2$ (= 0,0745 C) = 13,46 pCt. C und 0,1538 $H_2\Theta$ (= 0,0171 H) = 3,09 pCt. H.

XVII. Präparat No. 3.
0,5805 Substanz gab 0,2810 $C\Theta_2$ (= 0,0766 C) = 13,19 pCt. C und 0,1642 $H_2\Theta$ (= 0182 H) = 3,14 pCt. H.

XVIII. Präparat No. 7.
0,4356 Substanz gab 0,2100 $C\Theta_2$ (= 0,0572 C) = 13,13 pCt C und 0,1271 $H_2\Theta$ (= 0,0141 H) = 3,23 pCt. H.

XIX. Präparat No. 8.
0,4454 Substanz gab 0,2147 $C\Theta_2$ (= 0,0585 C) = 13,13 pCt. C und 0,1226 $H_2\Theta$ (= 0,0136 H) = 3,05 pCt. H.

D. Stickstoffbestimmung.

XX. Präparat No. 10; aus dem Gemenge dargestellt, mehrfach umkrystallisirt.
0,4835 Substanz gab 0,2191 Platinsalmiak = 0,0137 N = 2,83 pCt.

Zur besseren Uebersicht stellen wir die gewonnenen procentischen Zahlen auf der folgenden Tabelle zusammen:

No. des Präparates.	No. der Analyse.	Au pCt.	Cl pCt.	C pCt.	H pCt.	N pCt.
1	I.	43,10	—	—	—	—
	II.	43,13	—	—	—	—
2	III.	42,96	—	—	—	—
3	IV.	43,01	—	—	—	—
	V.	43,04	—	—	—	—
4	VI.	43,11	—	—	—	—
5	VII.	42,97	—	—	—	—
6	VIII.	42,99	—	—	—	—
	IX.	43,17	—	—	—	—
7	X.	42,88	—	—	—	—
6	XI.	43,05	—	—	—	—
8	XII.	42,86	—	—	—	—
9	XIII.	43,02	—	—	—	—
	XIV.	42,88	30,97	—	—	—
3	XV.	—	—	13,16	3,12	—
	XVI.	—	—	13,46	3,09	—
	XVII.	—	—	13,19	3,14	—
7	XVIII.	—	—	13,13	3,23	—
8	XIX.	—	—	13,13	3,05	—
10	XX.	—	—	—	—	2,83
Mittel: pCt.		**43,01**	**30,97**	**13,21**	**3,12**	**2,83**

Digitized by Google

Im Ganzen zeigen die ausgeführten Analysen in ihren Resultaten eine befriedigende Uebereinstimmung unter einander. Absichtlich wurden die Kohlenstoff-Wasserstoff- und die Goldbestimmungen in grösserer Zahl angestellt, weil diese für die Berechnung des Moleculargewichts und die Aufstellung einer Formel ganz besonders ins Gewicht fallen. Die Bestimmungen des Chlors und Stickstoffs dienen mehr zur Controlle und Bestätigung und wurden daher nur in geringer Zahl ausgeführt. Von den Stickstoffanalysen verunglückten übrigens zwei, welche mit weit grösseren Mengen Substanz, als die mitgetheilte, nach der Methode von Simpson ausgeführt wurden. Schliesslich mangelte mir das Material, um ausser der hier mitgetheilten noch eine zweite Stickstoffbestimmung vorzunehmen. Doch wird die eine völlig genügen. Die in Anal. XVI. gefundene Abweichung der Procentzahl des Kohlenstoffs gegenüber der in Anal. XV. gefundenen Zahl gab Veranlassung, mit dem nämlichen Präparat eine dritte Verbrennung (Anal. XVII.) vorzunehmen, deren Resultate mit denen der ersten (XV.) und der übrigen, mit anderen Präparaten angestellten (XVIII., XIX.) völlig übereinstimmen, so dass die Abweichung in Anal. XVI. wohl auf einen Fehler, vielleicht durch Uebergang von etwas Stickoxyd in den Kaliapparat, zurückzuführen ist.

Die aus den Goldbestimmungen gewonnene Mittelzahl, 43,01 pCt. ergibt für die gesammte Verbindung, vorausgesetzt dass dieselbe ein Atom Gold enthält, das Moleculargewicht **456**. Was die Goldbestimmungen betrifft, so ist anzunehmen, dass dieselben eher etwas zu hoch als zu niedrig ausgefallen sind, weil ganz geringe Verunreinigungen mit dem Amanitingoldsalz bei einigen Präparaten doch vorgekommen sein mögen, und letzteres, wie wir sehen werden, einen etwas höheren Goldgehalt hat. Das berechnete Moleculargewicht ist also eher etwas zu niedrig, als zu hoch. Wir berechnen für das salzsaure Muscarin-Goldchlorid die empirische Formel:

$$C_5H_{14}NO_2Cl + AuCl_3$$

Das Moleculargewicht derselben ist **458**, also etwas höher als das oben berechnete. Es ergeben sich aus der Formel folgende procentische Zahlen:

$C_5H_{14}NO_2Cl + AuCl_3$ =

		pCt. berechnet:		gefunden im Mittel:
C_5	— 60 —	13,10	—	13,21
H_{14}	— 14 —	3,06	—	3,12
N	— 14 —	3,06	—	2,83
Au	— 196 —	42,80	—	43,01
Cl_4	— 142 —	31,00	—	30,97
O_2	— 32 —	6,98	—	[6,86]
	458	100,00		100,00

Die gefundenen und berechneten Zahlen stimmen gut miteinander überein und sind die Atomzahlen für C, N, Au, Cl und O zweifelsohne

Digitized by Google

die richtigen. Das geringe Plus von Kohlenstoff ist durch Anal. XVI., wie schon erwähnt, bedingt; die vier übrigen Bestimmungen ergeben im Mittel 13,15 pCt. Dass die Goldbestimmungen eher etwas zu hoch als zu niedrig ausgefallen sein werden, wurde schon oben bemerkt.

Was die in der obigen Formel angenommene Zahl der Wasserstoffatome (14) betrifft, so lässt sich dieselbe natürlich durch die Analyse nicht mit voller Sicherheit feststellen; darüber kann erst die Constitution der Verbindung Aufschluss geben. Sicher ist jedenfalls, dass die oben angenommene Zahl die höchste ist, welche in der Verbindung enthalten sein kann, wobei aber nicht ausgeschlossen ist, dass die Zahl der H-Atome niedriger als die angenommene sein kann.

Es berechnen sich aus den Formeln:

$C_5H_{13}NO_2Cl+AuCl_3$	—	$C_5H_{12}NO_2Cl+AuCl_3$	—	gefunden:
für C — 13,13	—	13,15	—	13,21
„ H — 2,84	—	2,63	—	3,12
„ N — 3,06	—	3,07	—	2,83
„ Au — 42,89	—	42,98	—	43,01
„ Cl — 31,07	—	31,14	—	30,97

Wir sehen, dass unsere Goldbestimmungen mit den aus diesen Formeln berechneten Zahlen besser als mit derjenigen aus der obigen Formel übereinstimmen; nach der zweiten Formel beträgt das Atomgewicht 456, also genau das nach den Goldbestimmungen gefundene, während freilich die Wasserstoffzahlen nicht ganz unbedeutend differiren. Für die übrigen Elemente kommt die Aenderung nicht wesentlich in Betracht.

Unmittelbar erhalten wir durch die gewonnene Formel den Eindruck, dass das Muscarin ein relativ sehr einfach constituirtes Alkaloïd sein müsse; namentlich können wir annehmen, dass Radicale aus der aromatischen Reihe nicht darin enthalten sind, und werden dadurch die Untersuchungen über die Constitution und Synthese der Verbindung sehr erleichtert. Ein zweites Moment, welches bei Betrachtung der obigen Formel sofort auffällt, ist die Aehnlichkeit dieser Formel mit der des entsprechenden Doppelsalzes des Betaïns oder Oxyneurins. Von einer Identität des Muscarins mit dem Betaïn kann natürlich schon deswegen nicht die Rede sein, weil letzteres ein unschädlicher Körper, ersteres ein heftiges Gift ist; ausserdem reagirt das Betaïn neutral, das Muscarin alkalisch. Immerhin aber gibt diese Analogie der Formeln einen Anhaltspunkt und gewisse Directiven für die weitere Untersuchung. Wir werden bei Besprechung des Amanitins auf ähnliche Verhältnisse treffen. Auf die Betrachtung der Beziehungen, welche zwischen dem Muscarin

Digitized by Google

und seinem unschädlichen Begleiter, dem Amanitin, obwalten, können wir nicht eher eingehen, bevor wir uns nicht mit der Zusammensetzung des letzteren eingehend beschäftigt haben.

Es scheint mir hier der geeignetste Ort zu sein, in Bezug auf das Muscarin und die Fliegenschwämme einige Bemerkungen beizufügen, welche in pharmakologischer Hinsicht nicht ohne Interesse sein dürften: Zunächst habe ich zur Entscheidung der Frage, ob das aus trockenen Schwämmen hergestellte Extract ausser dem Muscarin noch andere giftige Substanzen enthält, Versuche an Fröschen und an der Katze angestellt. Es zeigte sich, dass das angewandte Extract sehr wirksam war, jedoch nach vorausgegangener Atropinisirung der Thiere völlig wirkungslos blieb. Es enthält somit das Extract keine andere giftige Substanz, als die, deren Wirkungen durch Atropin vollständig aufgehoben werden. Weiter war es von Interesse, mit einem Muscarinpräparat, dessen völlige Reinheit durch die Analyse festgestellt worden war, Thierversuche anzustellen, um die Grösse der wirksamen Dosis von dem reinen Muscarin kennen zu lernen. Es wurde daher eine abgewogene Menge eines Goldsalzes, welches zur Analyse gedient hatte, in heissem Wasser gelöst, das Gold durch Schwefelwasserstoff abgeschieden und die neutralisirte Lösung des salzsauren Muscarins auf einen bestimmten Gehalt gebracht. Es zeigte sich, dass zur Hervorbringung des diastolischen Stillstandes am Froschherzen im Durchschnitt etwa $^1/_{20}$ — $^1/_{30}$ Mgm. reinen salzsauren Muscarins (= $^1/_{30}$ bis $^1/_{40}$ Mgm. freien Muscarins) erforderlich ist, Zahlen, welche mit denen von Schmiedeberg und Koppe (l. c. p. 26) angegebenen gut übereinstimmen, so dass wir annehmen dürfen, dass die Entdecker des Muscarins mit einem Präparat gearbeitet haben, welches nur wenig Amanitin enthielt. Letzteres steht allerdings in einem gewissen Gegensatz zu der Thatsache, dass bei allen späteren Darstellungen, welche Prof. Schmiedeberg ausführte, sowie auch bei der meinigen, Präparate erzielt wurden, die fast zu gleichen Theilen aus Muscarin und Amanitin bestanden, doch ist wohl denkbar, dass Verschiedenheiten nach dieser Richtung durch das angewandte Rohmaterial bedingt sein können.

Von einigem Interesse ist auch die Frage, welches wohl der Bestandtheil des Fliegenschwammes sein möchte, dem der letztere diejenige Wirkung verdankt, nach welcher er seinen populären und wissenschaftlichen Namen erhalten. Bald nach der Entdeckung des

Digitized by Google

Muscarins hatte es sich ergeben, dass dieses für die Fliegen völlig unschädlich sei, während bekanntlich frische Fliegenschwämme sehr heftig auf dieselben einwirken. Einige von mir angestellte Versuche zeigten, dass getrocknete Schwämme und alle aus denselben gewonnenen wässrigen oder alkoholischen Extracte von den Fliegen ohne Schaden genommen werden können. Der den Fliegen gefährliche Bestandtheil ist daher nach diesen Versuchen nur den frischen Schwämmen eigen und muss bei gehörigem Trocknen derselben verschwinden oder zersetzt werden. Uebrigens ist dieser fliegentödtende Bestandtheil, wie es scheint, nur dem Agaricus muscar. eigenthümlich; frischer Agar. phalloïdes ist z. B. für Fliegen ganz ungefährlich.

Endlich noch einige Worte über den sibirischen Fliegenschwamm. Nach dem übereinstimmenden Bericht aller Sibirien-Reisenden wird derselbe bei den ostsibirischen Völkerschaften als Berauschungsmittel benutzt. Die Identität des sibirischen mit unserem europäischen Schwamme hat schon Langsdorf ausser Zweifel gestellt (nach l. c. p. 100). Prof. Schmiedeberg erhielt eine Quantität der Aman. muscaria aus Sibirien, und zwar im getrockneten, zum Gebrauche vorbereiteten Zustande. Das Präparat war von Gerhard v. Maydell von seiner Tschuktschen-Expedition im Jahre 1869—70 aus Ochotzk mitgebracht worden. Versuche mit dem Präparat ergaben, dass es sehr evidente Muscarinwirkungen besass; auch bei der genauesten Untersuchung liess sich nach keiner Seite hin ein Unterschied von dem europäischen Fliegenschwamme wahrnehmen. Fliegen konnten davon ohne Schaden geniessen: es ist somit der fliegentödtende Bestandtheil mit dem berauschenden nicht identisch. Ob wir als den letzteren aber das Muscarin anzusehen haben, oder einen anderen Bestandtheil des Fliegenschwammes, diese Frage müssen wir hier unerörtert lassen.

Gehen wir nun zur näheren Betrachtung des Amanitins über. Die hauptsächlichsten Eigenschaften desselben wurden schon Eingangs erwähnt, ebenso auch die Methoden der Trennung desselben vom Muscarin und der Reindarstellung der salzsauren Verbindung und des Golddoppelsalzes. Das freie Amanitin ist eine stark alkalische zerfliessliche Masse, welche in Wasser und Weingeist, nicht in Aether, löslich ist. Das kohlensaure Salz ist zerfliesslich und stark alkalisch, das salzsaure bildet feine zerfliessliche Nadeln oder schöne farblose Säulen. Das Doppelsalz desselben mit Chlorplatin ist in Wasser

Digitized by Google

löslich. Die Eigenschaften des Golddoppelsalzes sind schon oben genannt worden. Zur Erkennung der Reinheit des letzteren ist als sehr feines Reagens das physiologische Experiment zu empfehlen: man zersetzt eine Probe des Salzes mit Schwefelwasserstoff und injicirt das Filtrat einem Frosche unter die Haut; schon geringe Verunreinigungen mit Muscarin lassen sich auf diese Weise durch die charakteristische Wirkung des letzteren auf das Froschherz nachweisen. Zu unseren Analysen bedienten wir uns auch hier des Goldsalzes; die Methoden der Herstellung des letzteren brauchen wir hier nicht nochmals zu wiederholen. Dasselbe wurde entweder aus dem reinen salzsauren Amanitin, oder aus dem Gemenge von salzsaurem Muscarin und Amanitin gewonnen.

Was die Ausführung der Analysen betrifft, so verweisen wir auf das beim Muscarin Gesagte; von den zwei Stickstoffbestimmungen wurde die eine nach Simpson, die andere nach Will-Varrentrapp ausgeführt. Wir lassen das Detail der analytischen Belege hier folgen:

A. Goldbestimmungen.

I. Präparat No. 1; aus dem Gemenge gewonnen, mehrfach umkrystallisirt.
0,2093 Substanz gab 0,0931 Gold = 44,48 pCt.

II. Präparat No. 1.
0,2175 Substanz gab 0,0965 Gold = 44,37 pCt.

III. Präparat No. 2; ebenfalls aus dem Gemenge.
0,2175 Substanz gab 0,0961 Gold = 44,18 pCt.

IV. Präparat No. 3; aus dem Gemenge, dreimal umkrystallisirt.
0,2715 Substanz gab 0,1200 Gold = 44,19 pCt.

V. Präparat No. 3.
0,2768 Substanz gab 0,1218 Gold = 44,00 pCt.

VI. Präparat No. 4; aus reinem salzsauren Amanitin.
0,1648 Substanz gab 0,0728 Gold = 44,18 pCt.

VII. Präparat No. 4.
0,5536 Substanz gab 0,2447 Gold = 44,20 pCt.

B. Chlorbestimmung.

VIII. Präparat No. 4.
0,4154 Substanz gab 0,5364 Chlorsilber = 0,1326 Chlor = 31,92 pCt.

C. Kohlenstoff-Wasserstoffbestimmungen.

IX. Präparat No. 3.
0,5255 Substanz gab 0,2665 $C O_2$ (= 0,0726 C) = 13,81 pCt. C und 0,1572 H_2O (= 0,0174 H) = 3,31 pCt. H.

X. Präparat No. 3.
0,5104 Substanz gab 0,2526 $C O_2$ (= 0,0689 C) = 13,50 pCt. C und 0,1548 H_2O (= 0,0172 H) = 3,36 pCt. H.

Digitized by Google

XI. Präparat No. 4.
0,4438 Substanz gab 0,2197 $\mathfrak{C}O_2$ (= 0,0599 $\mathfrak{C}$) = 13,49 pCt. $\mathfrak{C}$ und 0,1320 H_2O (= 0,0147 H) = 3,31 pCt. H.

D. Stickstoffbestimmungen.

XII. Nach Simpson. Substanz mit Kupferoxyd verbrannt. Kohlensäure aus einem Entwicklungsapparat durch die Röhre geleitet.
Präparat No. 3.
0,7234 Substanz gab bei 9,2° C. und 0,320 M. Quecksilberdruck: 49,8296 C.-C. Gas. Reducirt auf 0° und 0,760 Mm. Quecksilberdruck: 19,77 C.-C. = 0,0248 N = 3,42 pCt.

XIII. Nach Varrentrapp und Will.
Präparat No. 5; aus dem Gemenge, mehrfach umkrystallisirt.
1,1957 Substanz gab 0,5990 Platinsalmiak = 0,0375 N = 3,13 pCt.
(Der Platinsalmiak geglüht hinterliess 0,2622 Platin entsprechend 0,0372 N = 3,11 pCt.)

Es folgt die Zusammenstellung der analytischen Resultate in tabellarischer Form.

No. des Präparates.	No. der Analyse.	Au pCt.	Cl pCt.	$\mathfrak{C}$ pCt.	H pCt.	N pCt.
1	I.	44,48	—	—	—	—
	II.	44,37	—	—	—	—
2	III.	44,18	—	—	—	—
3	IV.	44,19	—	—	—	—
	V.	44,00	—	—	—	—
4	VI.	44,18	—	—	—	—
	VII.	44,20	—	—	—	—
	VIII.	—	31,92	—	—	—
3	IX.	—	—	13,81	3,31	—
	X.	—	—	13,50	3,36	—
4	XI.	—	—	13,49	3,30	—
3	XII.	—	—	—	—	3,42
5	XIII.	—	—	—	—	3,13
Mittel pCt.:		**44,23**	**31,92**	**13,60**	**3,32**	**3,27**

Die Uebereinstimmung der analytischen Resultate unter einander ist eine hinreichend genaue. Die Abweichung im Kohlenstoffgehalt in Anal. IX. gegenüber den beiden übrigen ist wohl durch einen kleinen Fehler bedingt, da die letzteren, obgleich mit verschiedenen Präparaten ausgeführt, unter sich so vollkommen übereinstimmen.

Die für Au gefundene procentische Mittelzahl, 44,23 pCt., ergibt für die Gesammtverbindung, falls dieselbe ein Atom Gold enthält, das Moleculargewicht **443**. Wir dürfen annehmen, dass diese Zahl eher etwas zu hoch, als zu niedrig ist; denn die Goldbestimmungen

Digitized by Google

könnten im Mittel eher etwas zu niedrige als zu hohe Zahlen geliefert haben, da ganz geringe Verunreinigungen mit dem Muscaringoldsalz bei einigen Präparaten doch vorgekommen sein mögen und dieses ja einen etwas niedrigeren Goldgehalt hat. Aus den gefundenen Zahlen ergibt sich, dass die Verbindung 5 Atome C, 1 Atom N, 4 Atome Cl und etwa 14 Atome H, d. h. die genannten Elemente in der nämlichen Zahl enthalten muss, als wir sie im Muscaringoldsalz gefunden. Da aber die Moleculargewichte beider Salze differiren, so liegt der Unterschied in der Zahl der O-Atome. Es ergibt sich so für das salzsaure Amanitin-Goldchlorid die empirische Formel:

$$C_5H_{14}NOCl+AuCl_3$$

mit dem Moleculargewicht **442**. Aus der Formel lassen sich folgende procentische Zahlen berechnen:

$C_5H_{14}NOCl+AuCl_3$ =

	pCt. berechnet:	gefunden im Mittel:
C_5	— 60 — 13,58	— 13,60
H_{14}	— 14 — 3,17	— 3,32
N	— 14 — 3,17	— 3,27
Au	— 196 — 44,34	— 44,23
Cl_4	— 142 — 32,12	— 31,92
O	— 16 — 3,62	— [3,66]
	442 100,00	100,00

Die Uebereinstimmung der gefundenen mit den berechneten Zahlen ist in diesem Falle eine sehr vollständige. Natürlich gilt dasjenige, was wir oben von der Zahl der Wasserstoffatome gesagt haben, auch hier. Die obige Formel unterscheidet sich von der des Muscaringoldsalzes nur durch ein Minus von einem Atom Sauerstoff, abgesehen von den möglichen Differenzen in der Zahl der H-Atome.

Bei Betrachtung der soeben ermittelten Formel fällt sofort auf, dass dieselbe mit der des Goldsalzes einer bekannten organischen Base, des Bilineurins oder Cholins, völlig übereinstimmt. Dieses Ergebniss eröffnete für die Untersuchung neue Bahnen: es musste vor Allem ermittelt werden, ob wir es hier wirklich mit identischen oder nur mit isomeren Substanzen zu thun haben. Jedenfalls war Aussicht vorhanden, die Constitution unseres Amanitins zu ergründen und von da aus vielleicht weitere Schlüsse auf das Muscarin zu ziehen. Zu diesem Zwecke mussten wir zunächst die Zersetzungsproducte des Amanitins näher kennen lernen; es wurden

Digitized by Google

daher einige Versuche angestellt, in denen das Amanitin der trockenen Destillation unterworfen wurde.

Zu dem ersten dieser Versuche wurde eine kleine Menge reinen freien Amanitins verwandt. Beim Erhitzen desselben entwickelte sich der charakteristische Geruch, und in die Vorlage ging ein flüssiger Körper von öliger Consistenz über, der anfangs gelblich gefärbt, nach wiederholter Rectification völlig wasserklar war. Durch Neutralisation mit Salzsäure und Ausfällen mit Goldchlorid liess sich aus demselben das in kaltem Wasser schwer lösliche Goldsalz herstellen, welches beim Umkrystallisiren aus warmem Wasser sich in schönen goldgelben Nadeln ausschied. Leider war die Menge desselben nur für eine Goldbestimmung zureichend. Dieselbe ergab Folgendes:

0,1996 Substanz gab 0,0923 Gold = 46,24 pCt.

Wenn aus dieser einen Zahl auch noch keine Schlüsse auf die Zusammensetzung der Verbindung gezogen werden konnten, so geht doch so viel aus derselben hervor, dass das Moleculargewicht dieses flüchtigen Körpers niedriger ist, als das des Amanitins.

Ein zweiter Destillationsversuch wurde mit einer grösseren Quantität salzsauren Amanitins, welches mit etwas salzsaurem Muscarin verunreinigt war, vorgenommen, und zwar wurde das Salz für sich, ohne Alkalizusatz, der trockenen Destillation unterworfen, die Vorlage mit Salzsäure beschickt. Bald zeigten sich in der Retorte weisse Dämpfe, die sich zur öligen, etwas gelblich gefärbten Flüssigkeit verdichteten, während sich der eigenthümliche Geruch, dessen schon mehrfach Erwähnung gethan wurde, entwickelte. In der Retorte verblieben, wie beim ersten Versuche, schwärzliche kohlige Massen. Das Destillat wurde zur Verjagung überschüssiger Säure auf dem Wasserbade concentrirt, wobei sich noch einige theerartige Massen ausschieden, mit Thierkohle geschüttelt, filtrirt, zum Syrup eingedampft und über Schwefelsäure unter die Luftpumpe gebracht. Es findet jedoch nur sehr mangelhafte Krystallisation statt. Die ganze syrupöse Masse wird nun in etwas Wasser gelöst, mit einem Ueberschuss von Barythydrat versetzt und nochmals der trockenen Destillation unterworfen, wobei die Vorlage wieder mit verdünnter Salzsäure beschickt wurde. Ein Theil des öligen flüchtigen Körpers ging schon mit den Wasserdämpfen über und gleichzeitig entwickelte sich der Geruch nach Trimethylamin; der Rest des ersteren destillirte nach Verjagung des Wassers über. In der Retorte blieb diesmal kein Rückstand. Das Destillat wurde nun auf dem Wasserbade concentrirt und mit Goldchloridlösung versetzt. Augen-

Digitized by Google

blicklich entsteht ein massiger hellgelber Niederschlag, welcher sich beim Erwärmen der Flüssigkeit zum grössten Theil löst; nur eine kleine Menge eines dunkler gefärbten Goldsalzes bleibt ungelöst. Nachdem letzteres abfiltrirt, wird die Lösung auf dem Wasserbade concentirt, wobei sich wieder eine unbedeutende Menge jenes auch in heissem Wasser schwer löslichen Goldsalzes ausscheidet, während das Salz unserer flüchtigen Base in Lösung bleibt. Auch beim Abkühlen der Flüssigkeit scheidet sich wieder eine geringe Menge jenes schwer löslichen Goldsalzes ab. Nachdem dasselbe abfiltrirt, wird die Lösung auf dem Wasserbade stark concentrirt und sodann schnell abgekühlt. Dabei erstarrt die ganze Flüssigkeit zu einem goldgelben Krystallbrei, der aus feinen Nadeln besteht. Von diesem Salze erhielten wir ca. 1 Grm. Die analytische Untersuchung ergab die Identität desselben mit dem beim ersten Destillationsversuche gewonnenen Goldsalze der flüchtigen Base. Wir erhielten folgende Zahlen:

I. 0,2329 Substanz gab 0,1079 Gold = 46,32 pCt. Au.
II. 0,4622 Substanz gab 0,1845 $C\Theta_2$ (= 0,0503 C) = 10,88 pCt. C und 0,1294 $H_2\Theta$ (= 0,0143 H) = 3,09 pCt. H.

Aus den Goldzahlen (im Mittel 46,28 pCt.) berechnet sich das Molekulargewicht der Verbindung etwa auf **424**. Die Formel:

$$C_4H_{12}N\Theta Cl + AuCl_3$$

gibt die Moleculargewichtszahl **428**, und es berechnet sich aus derselben:

für C	—	11,21 pCt.	gefunden:	10,88
„ H	—	2,80 „	„	3,09
„ Au	—	45,80 „	„	46,28.

Warum die gefundenen Zahlen mehr als gewöhnlich bei einer gelungenen Verbrennung von den berechneten differiren, werden wir sofort erkennen.

Beim Erhitzen des Amanitins, sowohl der freien Base als der salzsauren Verbindung, entsteht demnach eine flüchtige, kohlenstoffärmere, sauerstoffhaltige Base. Jedoch ist diese nicht das einzige Product der trockenen Destillation. Ein Theil des Stickstoffs spaltet sich mit Kohlenstoff und Wasserstoff ab und es entsteht ein substituirtes Ammoniak: Trimethylamin. Der Nachweis des letzteren konnte, abgesehen vom Geruch, mit Sicherheit auf analytischem Wege geführt werden. Von dem oben erwähnten schwer löslichen, beim Eindampfen der Lösung sich ausscheidenden Goldsalze, welches wir neben dem Salze der flüchtigen sauerstoffhaltigen Base in geringer Menge (ca. 0,25 Grm.) erhalten hatten, ergab eine

Digitized by Google

Goldbestimmung fast 49 pCt. Au (0,1947 Substanz gab 0,0954 Gold = 48,99 pCt.), während das salzsaure Trimethylamin-Goldchlorid 49,2 pCt. Au verlangt. Der Rest des Goldsalzes wurde mit Alkali zersetzt, wobei sich der charakteristische Häringslakengeruch entwickelte, und ein Platindoppelsalz hergestellt. Bei der äusserst geringen Menge Substanz, welche uns noch zu Gebote stand, konnte die Platinbestimmung natürlich nur eine annähernde Zal liefern: 0,0773 Substanz gab 0,0281 Platin = 36,2 pCt. (verlangt: 37,2 pCt.). Es unterliegt also keinem Zweifel, dass als zweites Zersetzungsproduct des Amanitins Trimethylamin anzusehen ist. Das Goldsalz desselben hat augenscheinlich in geringer Menge das Salz der flüchtigen sauerstoffhaltigen Base verunreinigt, daher bei den oben mitgetheilten Verbrennungen des letzteren zu viel Gold und zu wenig Kohlenstoff gefunden wurde.

Wahrscheinlich entstehen bei der trockenen Destillation noch einige Nebenproducte, von denen einige vielleicht auch dem Muscarin, welches beim zweiten Destillationsversuche das Amanitin verunreinigte, ihre Entstehung verdanken mögen. Zunächst sahen wir bereits, dass ein Theil des Kohlenstoffs als solcher zurückbleibt. Ferner erhielten wir noch eine Substanz, die ein ungemein leicht reducirbares Goldsalz bildet, doch war die Menge derselben zu einer näheren Charakterisirung bei Weitem nicht hinreichend. Ebenso waren die Mengen, mit welchen ich bei den Destillationsversuchen überhaupt zu arbeiten genöthigt war, viel zu geringe, um etwa auf das Entstehen von Alkoholen etc. untersuchen zu können.

Soviel über die hauptsächlichsten Zersetzungsproducte des Amanitins. Schon oben habe ich darauf hingewiesen, dass die empirische Formel des Amanitin-Goldsalzes mit der des entsprechenden Bilineurinsalzes übereinstimmt. Wir müssen daher, ehe wir weiter gehen, mit einigen Worten auf die über das Bilineurin, Neurin etc. vorliegenden Arbeiten, an deren Schaffung sich Strecker, Liebreich, Baeyer, Wurtz, Hofmann u. A. betheiligt haben, recurriren.

Das sogenannte „Neurin" wurde zuerst von Liebreich*) dargestellt und für das Platinsalz desselben die Formel $C_5H_{14}NCl_3Pt$ berechnet. Sodann wies Baeyer**) nach, dass es sich hier um zwei Basen handle, welche erst später als Bilineurin (Cholin) und Neurin bezeichnet wurden. Das Cholin war schon früher von Strecker***) aus Schweinsgalle dargestellt und für das Platinsalz

*) Annal. d. Chem. u. Pharm. 134, 29.
**) Annal. d. Chem. u. Pharm. 140, 306 und 142, 322.
***) Annal. d. Chem. u. Pharm. 123, 353.

Digitized by Google

die Formel: $C_5H_{13}NO,ClH,PtCl_2$ gefunden worden. Das Goldsalz des Cholins hat nach Baeyer die Formel: $C_5H_{14}NOCl,AuCl_3$, das des Neurins $C_5H_{12}NCl,AuCl_3$. Die Formeln der freien Basen schreibt Baeyer: $C_5H_{15}NO_2$ und $C_5H_{13}NO$, indem er erstere als Trimethyloxäthylammoniumoxydhydrat, letztere als Trimethylvinylammoniumoxydhydrat betrachtet. Ebenso wies Baeyer die Identität der Vinyl-Base mit einer von Hofmann*) synthetisch dargestellten Verbindung nach.

Die von Babo und Hirschbrunn**) ermittelte, von Gerhardt***) corrigirte Formel des Sinkalin-Goldsalzes stimmt mit der des entsprechenden Cholinsalzes überein: nach den Untersuchungen von Klaus und Keesé†) sind beide Körper identisch.

Das salzsaure Cholin wurde später von Wurtz††) synthetisch aus Trimethylamin und Glykolchlorhydrin dargestellt. Die Formel des Goldsalzes wird auch von ihm $C_5H_{14}NOCl,AuCl_3$, die der freien Base $C_5H_{15}NO_2$ geschrieben. Später erhielt Wurtz†††) die nämliche Base synthetisch aus Äthylenoxyd und Trimethylamin, bestätigte den Uebergang in die Vinylverbindung, sowie die von Baeyer gefundenen Formeln. Wurtz zeigte ferner, dass man bei Zersetzung des Cholins Trimethylamin erhält, fand aber ausserdem in der Vorlage eine Base, deren salzsaure Verbindung mit Goldchlorid einen Niederschlag gab, und hielt dieselbe für wieder gebildetes Cholin, welches sich in der Vorlage durch Einwirkung von Äthylenoxyd auf Trimethylamin bilden sollte. Wir kommen auf diesen letzten Punkt unten wieder zurück. Endlich wies Wurtz darauf hin, dass die Formel des Cholins eine grosse Zahl von Isomerieen und Homologen zulasse, deren einige (Oxamylammoniumoxydhydrat und Triäthyloxäthylenammoniumhydrat) er später*†) synthetisch darstellte.

Weiter entdeckte Liebreich*††) das Oxyneurin, welches durch mässige Oxydation des Cholins entsteht. Ueber die Formel

---

*) [Compt. rend. 47, 558.] Jahresber. d. Chem. 1858, S. 338. In die mit [ ] citirten Arbeiten habe ich selbst keine Einsicht genommen.

**) Annal. d. Chem. u. Pharm. 84, 22.

***) [Traité 2, 431.]

†) Journ. f. prakt. Chem. 102, 24.

††) Annal. d. Chem. u. Pharm. Sppl. 6, 116. [Compt. rend. 65, 1015.]

†††) Annal. d. Chem. u. Pharm. Sppl. 6, 197. [Compt. rend. 66, 772.].

*†) Annal. d. Chem. u. Pharm. Sppl. 7, 88. [Compt. rend. 68, 1434.] Bericht d. deutsch. chem. Ges. 1869, 124.

*††) Ber. d. d. chem. Ges. 1869. 12 u. 167. 1870, 161.

Digitized by Google

desselben herrschen noch einige Differenzen. Nach Liebreich ist dieselbe nicht $C_5H_{15}NO_3$, sondern $C_5H_{11}NO_2$ zu schreiben. Letztere Formel wurde neuerdings von Brühl*) bestätigt, der dieselbe als so constituirt betrachtet:

$$\begin{array}{l} CH_2—N(CH_3)_3 \\ \quad | \quad\quad | \\ CO \quad —O \end{array}$$

Später wies Liebreich die Identität des Oxyneurins mit dem zuerst von Scheibler**) dargestellten Betaïn nach. Letzterem ebenfalls identisch ist auch das von Husemann und Marmé***) dargestellte Lycin.

Was nun unser Amanitin betrifft, so ist zuerst nachzuweisen, dass unsere bei den Analysen des Goldsalzes gefundenen Zahlen mit den von anderen Forschern für das Cholin-Goldsalz gefundenen übereinstimmen. Ich stelle daher in der folgenden Tabelle die Zahlen von Baeyer und von Wurtz (Cholingoldsalz) sowie die von Babo und Hirschbrunn (Sinkalin-) mit den meinigen (Amanitingoldsalz) zusammen, indem ich in die erste Columne die aus dem Atomgewicht 442 (Au = 196) berechneten Zahlen setze. $C_5H_{14}NOCl+AuCl_3$ =

	berechnet:		gefunden:						
		pCt.	Baeyer	—	Wurtz	—	v. Babo und Hirschbrunn	—	Harnack
C_5	60	— 13,58	13,46	—	13,50	—	13,63	—	13,60
H_{14}	14	— 3,17	3,27	—	3,25	—	3,38	—	3,32
N	14	— 3,17	—	—	3,34	—	—	—	3,27
Au	196	— 44,34	44,25	—	44,90	—	44,54	—	44,23
Cl_4	142	— 32,12	—	—	—	—	—	—	31,92
O	16	— 3,62	—	—	—	—	—	—	3,66
	442	100,00							100,00

Die Eigenschaften des Amanitins, welche wir oben geschildert haben, stimmen ebenfalls vollkommen mit denen des Cholins überein. Beide Basen liefern auch beim Erhitzen Trimethylamin. Nur die Bildung unserer flüchtigen sauerstoffhaltigen Base schien einen Unterschied zwischen beiden zu machen; denn dass sich eine solche bei der trockenen Destillation des Cholins bildet, war nirgends direct angegeben. Dennoch glaube ich nach der oben erwähnten Angabe, dass Wurtz jene flüchtige Base bei der Destillation des Cholins beobachtet, dieselbe jedoch nur wegen der Reaction mit Goldchlorid für Cholin gehalten hat, welches, wie er meinte, sich in der Vorlage

*) Ber. d. d. chem. Ges. 1875, 479.

**) Ber. d. d. chem. Ges. 1869, 292. 1870, 155.

***) Annal. d. Chem. u. Pharm. Sppl. 2, 383. 3, 245. [Archiv d. Pharmacie. 1875. S. 216.]

Digitized by Google

neu gebildet. Wir wissen ja bereits, dass das Goldsalz unserer flüchtigen Base auch in kaltem Wasser nicht leicht löslich ist. Eine Analyse von jener Base, welche sich in seiner Vorlage befand, hat Wurtz nicht ausgeführt. Es kann daher wohl kaum einem Zweifel unterliegen, dass unsere sauerstoffhaltige flüchtige Base schon vor mir beobachtet, aber nicht als solche erkannt worden ist.

Alle diese Momente sprechen für die Identität des Amanitins mit dem Cholin. Nehmen wir dieselbe an, betrachten wir also das Amanitin als Trimethyloxäthylammoniumoxydhydrat:

$$N\begin{cases}(CH_3)_3\\ C_2H_4.HO\\ HO\end{cases}$$

so wird es nicht schwer sein, die Beziehungen dieser Verbindung zu der aus derselben entstandenen flüchtigen Base sicher zu stellen. Für das Goldsalz der letzteren fanden wir: $C_4H_{12}NOCl,AuCl_3$. Der Bildungsweise nach haben wir es augenscheinlich mit einem substituirten Ammoniak, welches einen Oxy-Kohlenwasserstoff enthält, zu thun, schreiben demnach die Formel der freien Base: $C_4H_{11}NO$, die des Doppelsalzes: $C_4H_{11}NO,ClH,AuCl_3$. Entsprechend der obigen Formel würden wir die flüchtige Base als Oxäthyldimethylamin anzusehen haben, demnach:

$$N\begin{cases}C_2H_4.HO\\ (CH_3)_2\end{cases}$$

Ich will übrigens nicht verhehlen, dass mir in Bezug auf die Identität des Amanitins mit dem Cholin, so sicher gestützt dieselbe auch sonst erscheint, doch durch eine Thatsache Bedenken erweckt worden sind: es sind dies die Resultate einiger Oxydationsversuche, welche ich mit dem Amanitin angestellt habe. Bekanntlich geht das Cholin bei der Oxydation in Betaïn (Oxyneurin) über. Ehe wir aber ernstlich an die Möglichkeit einer Identität des Amanitins mit dem Cholin dachten, lag es für uns nach dem auf analytischem Wege gewonnenen Resultate, dass sich die Formel des Muscarins von der des Amanitins nur durch ein Plus von einem Atom O unterscheidet, nahe, den Versuch zu machen, das Amanitin durch Behandeln mit Oxydationsmitteln in Muscarin überzuführen. Die Versuche wurden der Art angestellt, dass eine gewisse Menge reinen, d. h. Muscarin-freien Amanitins gelöst und mit Oxydationsmitteln (übermangansaures Kali oder Chromsäure) behandelt wurde. Um zu entscheiden, ob nach geschehener Oxydation die Lösung muscarinhaltig sei, konnte als feinstes Reagens das Froschherz benutzt werden, welches vom Amanitin nicht afficirt wird. Diese Versuche gaben nun durchaus kein völlig negatives Resultat:

Digitized by Google

im Gegentheil trat in einzelnen Fällen die Wirkung bis zum diastolischen, durch Atropin leicht aufzuhebenden Stillstand des Herzens ein, in den meisten Fällen aber war nur sehr schwache Wirkung vorhanden, d. h. es trat nur Verlangsamung der Pulsfrequenz mit zunehmender Dauer der Diastolen ein, Veränderungen, die sich durch Atropin wieder beseitigen liessen. In vielen Fällen war das Resultat auch ganz negativ. Jedenfalls ging das aus allen Versuchen hervor, dass von einem Uebergange der ganzen Menge des angewandten Amanitins in Muscarin nicht die Rede war: es war höchstens ein kleiner Theil des ersteren, der bei der Oxydation zu Muscarin wurde. Wenn wir nun die verschiedenen Thatsachen zusammenhalten, so haben wir zur Erklärung derselben unter zwei Möglichkeiten zu wählen: Entweder ist das Amanitin identisch mit dem Cholin; dann müssen wir annehmen, dass, wenn auch bei Weitem die grösste Menge desselben bei der Oxydation in Betaïn, eine ganz unschädliche Verbindung, übergeführt wird, doch ein kleiner Theil unter gewissen Umständen in eine andere Verbindung übergehen kann, die dann weiter zu Muscarin oxydirt wird. (Es scheint z. B., dass das Cholin ziemlich leicht in die Vinyl-Base, das Neurin, übergeht.) Die zweite Möglichkeit ist die, dass das Amanitin dem Cholin zwar sehr nahe verwandt, aber nicht identisch ist, und durch Oxydationsmittel in der That direct in Muscarin übergeführt wird. Dass nicht alle Oxydationsversuche gelingen, wäre kein Gegengrund; denn es ist leicht denkbar, dass es hier sehr auf den Grad der Oxydation ankommt, dass leicht Weiteroxydation zu höher oxydirten, unwirksamen Verbindungen stattfinden kann. Was die nahe Verwandtschaft des Cholins mit dem Amanitin betrifft, so könnte z. B. das letztere statt des $C_2H_4.HO$ Oxyvinyl ($C_2H_2.HO$) enthalten, während im Uebrigen Alles unverändert bleibt. Die empirische Formel hätte dann 2 Atome H weniger, als wir gefunden haben, wir haben aber schon darauf hingewiesen, dass die Zahl der Wasserstoffatome durch die Analysen allein nicht mit Sicherheit bestimmt werden kann. Zwischen beiden Formeln:

$$N\begin{cases} C_2H_4,HO \\ (CH_3)_3 \\ HO \end{cases} \quad \text{und} \quad N\begin{cases} C_2H_2.HO \\ (CH_3)_3 \\ HO \end{cases}$$

werden wir wohl für das Amanitin zu wählen haben und das Muscarin würde nach den bisher vorliegenden Erfahrungen eine höhere Oxydationsstufe sein.

Was das Amanitin betrifft, so scheint mir nach den gewonnenen Thatsachen die erste der beiden genannten Möglichkeiten die

Digitized by Google

wahrscheinlichere zu sein, in diesem Falle würde das Muscarin als die nächst höhere Oxydationsstufe einer dem Amanitin isomeren oder homologen Verbindung anzusehen sein; denn die Formel:

$$N\begin{cases} \text{C}_2\text{H}_4.\text{HO} \\ \text{CH}_2.\text{HO} \\ (\text{CH}_3)_2 \\ \text{HO} \end{cases}$$

kann die des Muscarins nicht sein, weil diese fast allgemein für die Zusammensetzung des Betaïns angenommen wird.

Bis zu diesem Punkte sind bisher die Untersuchungen über die Constitution unserer Körper gediehen, und wenn wir hier an der entscheidenden Stelle abbrechen, so geschieht es nicht um die Arbeit aufzugeben, sondern aus den schon Eingangs genannten Gründen. Die Fortsetzung der Arbeit ist schon für die nächste Zeit gesichert.

Wie oben erwähnt, erhält man durch Behandeln des rohen Muscarins mit Jodwasserstoff und Entfernen des Jods mit kohlensaurem Silber einen unwirksamen, neutralen Körper, welcher sich im Uebrigen wie eine Base verhält. Löst man denselben in Wasser und versetzt mit Salzsäure, so erhält man durch Goldchlorid einen Niederschlag, der sich in heissem Wasser vollständig löst. Lässt man die Lösung langsam erkalten, so krystallisirt das Goldsalz in schönen prismatischen Krystallen aus. Die Analysen von demselben ergaben Folgendes:

I. 0,2082 Substanz gab 0,0834 Gold = 40,05 Au.
II. 0,4565 Substanz gab 0,2510 CO_2 (= 0,0684 C) = 14,99 pCt. C und 0,1367 H_2O (= 0,0151 H) = 3,30 pCt. H.

Diese Zahlen stimmen am besten zu der Formel:

$$\text{C}_6\text{H}_{15}\text{NO}_3,\text{ClH},\text{AuCl}_3$$

deren Moleculargewicht 488 beträgt (nach der Goldzahl gefunden: 489). Aus derselben berechnen sich für:

C	— 14,75	gefunden:	14,99
H	— 3,28	„	3,30
Au	— 40,16	„	40,05

Die Zahlen stimmen demnach gut überein. Da dieser Körper aus dem rohen Muscarin, d. h. aus dem Gemenge von Muscarin und Amanitin gewonnen wurde, so lässt sich nicht angeben, aus welchem der beiden letzteren er entstanden ist. Ohne Zweifel ist es ein höher oxydirter Körper, der jedoch sonst in eine Reihe mit den anderen gehört. Allerdings ist er reicher an C und wohl auch

Digitized by Google

an Wasserstoff, als diese. Denkbar wäre es, dass derselbe kein Ammoniumoxydhydrat, sondern ein substituirtes Ammoniak ist, welches aber deshalb nicht alkalisch reagirt, weil alle drei Wasserstoffe, durch Oxy-Radicale ersetzt sind; z. B.

$$N\begin{cases}C_2H_4.H\Theta\\C_2H_4.H\Theta\\C_2H_4.H\Theta\end{cases}$$
$$= C_6H_{15}N\Theta_3.$$

Leider stand uns auch hier zur weiteren Untersuchung zunächst kein Material mehr zu Gebote.

Wahrscheinlich gibt es in dieser Reihe von Körpern auch solche, die im Uebrigen genau wie das Muscarin zusammengesetzt, nur höher als dieses oxydirt sind. Für die Existenz eines Körpers, dessen Goldsalz $C_5H_{14}N\Theta_3Cl+AuCl_3$ zusammengesetzt ist, also nur Ein Atom Θ mehr als das Muscarin enthält, habe ich gewisse Anzeichen. Ein aus dem rohen Muscarin gewonnenes Goldsalz, welches ich anfänglich für ein Amanitinsalz hielt, gab mir bei der Analyse Zahlen, welche ganz für die erwähnte Formel passten. Später habe ich jedoch dieses Salz nie mehr erhalten, so dass eine kurze Erwähnung desselben hier genügen dürfte.

Die Fortsetzung der hier begonnenen Arbeit bleibt vorbehalten.

Strassburg, im Juni 1875.

Digitized by Google

VIII.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

10.

Ueber die Wirkungen des Toxiresins*) und des Digitaliresins*) auf den thierischen Organismus.**)

Von

Dr. Henri Perrier.

Aus dem Französischen übersetzt von Dr. Erich Harnack.

I. Wirkung des Toxiresins.

1. Versuche an Fröschen.

Wir bedienten uns zuerst einer wässrigen Lösung, welche im C.-C. 1/4 Mgm. Toxiresin enthielt. Nachstehender Versuch gibt über das allgemeine Vergiftungsbild Aufschluss.

1. Versuch. Grosse Rana esculenta.***)

4 h 5 m Injection von 1/2 Mgm. Toxiresin. Unmittelbar darauf starke Erregung, die jedoch bald schwächer wird. Anfangs reagirt das Thier prompt auf schwache Reize, allmählich wird die Reaction schwächer.

4 h 15 m Der Frosch bleibt, auf den Rücken gelegt, längere Zeit liegen.

4 h 17 m Das Thier reagirt nicht mehr auf Reize.

4 h 20 m Das Thier streckt eine der hinteren Extremitäten aus und biegt den Kopf zurück. Einige Secunden darauf treten allgemeine Convulsionen ein, welche sich während einer halben Minute rasch wiederholen. Die Krämpfe zeigen den Charakter

*) Vgl. dieses Archiv Bd. III. S. 30 f., 39 ff.

**) Vorliegende Abhandlung ist bereits als Inaugural-Dissertation unter dem Titel: „Des effets de la toxiresine et de la digitaliresine sur l'organisme animal. Strasbourg 1875." erschienen.

***) Zu sämmtlichen Froschversuchen, die wir anstellten, wurden nur Rr. esculentae benutzt.

Digitized by Google

des Opisthotonus, der Kopf ist gewaltsam zurückgebogen, der Rücken ausgesprochen concav. Die Extremitäten zeigen während einiger Secunden ein tetanisches Zittern.

Dem beschriebenen Zustand folgt eine allgemeine Lähmung, doch treten bald darauf ähnliche Convulsionen, nur etwas schwächer, zum zweiten Mal auf, worauf definitiv complete Lähmung folgt.

4 h 25 m Das Sternum wird entfernt. Beträchtliche Verminderung in der Frequenz der Herzschläge.

5 h — m Diastolischer Herzstillstand. Tod.

Die Ursache der von dem Toxiresin hervorgerufenen Convulsionen kann nur in einer ausgesprochenen Wirkung, welche diese Substanz auf das centrale Nervensystem ausübt, liegen. Auf welche Theile des letzteren jedoch sich die Wirkung erstreckt, das mögen folgende Versuche lehren.

2. Versuch. Mittelgrosser Frosch.

6 h — m Entfernung der beiden Grosshirnhemisphären. Thalami optici bleiben intact.

6 h 10 m Subcutane Injection von $^1/_2$ Mgm. Toxiresin. Heftige Sprünge und Bewegungen. Allmähliche Abnahme der Reizbarkeit. Convulsionen und weitere Veränderungen wie in Vers. 1.

3. Versuch. Grosser Frosch.

9 h 45 m Entfernung der beiden Hemisphären und Zerstörung der Thalami optici.

Zum Zweck der Blutstillung wird ein Stückchen Schwamm leicht aufgelegt.

9 h 55 m Injection von $^1/_2$ Mgm. Toxiresin.

10 h 18 m Convulsionen und tetanisches Zittern.

Zwei andere analoge Versuche ergaben ein völlig gleiches Resultat.

4. Versuch. Mittelgrosser Frosch. Die Vereinigungsstelle der Medulla oblongata und des Rückenmarks wird freigelegt. Leichte Blutung.

3 h 35 m Trennung der Medulla oblongata vom Rückenmark.

3 h 45 m Injection von $^1/_2$ Mgm. Toxiresin. Der ganze Hinterkörper, sowie die vorderen Extremitäten, sind völlig gelähmt.

4 h 15 m Zu zwei Malen Zuckungen der Kopfmuskeln. Im Uebrigen bleibt der ganze Körper völlig unbewegt.

5. Versuch. Mittelgrosser Frosch.

4 h — m In einer Ausdehnung von einem Centimeter wird die Wirbelsäule im Rückentheil derselben geöffnet und an dieser Stelle das Rückenmark durchschnitten. Blutung.

4 h 5 m Die hinteren Extremitäten sind völlig gelähmt, die vorderen ganz intact. Injection von $^1/_2$ Mgm. Toxiresin.

4 h 15 m Convulsionen, wie früher, am Vorderkörper, völlige Unbeweglichkeit unterhalb der Trennungsstelle.

Digitized by Google

6. Versuch. Mittelgrosser Frosch.

5 h — m Durchschneidung des rechten Nervus ischiadicus.
5 h 5 m Injection von ½ Mgm. Toxiresin.
5 h 15 m Convulsionen am Rumpf; die linke hintere Extremität wird mehrfach heftig ausgestreckt und wieder zurückgezogen, die rechte ist vollkommen unbeweglich.

Einige Versuche der nämlichen Art, wie No. 2—6, ergaben das gleiche Resultat. Es fragt sich nunmehr noch, welche Rolle die Medulla oblongata beim Zustandekommen der Convulsionen spielt.

7. Versuch. Grosser Frosch.

4 h — m Zerstörung der Medulla oblongata.
4 h 5 m Injection von ½ Mgm. Toxiresin. Das Thier geht sehr schnell in einen komatösen Zustand über und stirbt, ohne dass die leichteste Convulsion zu beobachten gewesen wäre.

Zwei analoge Experimente ergaben das gleiche Resultat.

Wir haben auf diese Weise successive dargethan, dass die Grosshirnhemisphären, die Thalami optici und das Rückenmark durch das Toxiresin durchaus nicht erregt werden, sondern dass diese Erregung einzig und allein das verlängerte Mark betrifft. Wir sagen „einzig und allein"; denn beide, die Grosshirnhemisphären und die Sehhügel, haben in keiner Weise etwas mit den oben beobachteten Erscheinungen zu thun. In einigen unserer Versuche glaubten wir zu bemerken, dass durch die Zerstörung der Sehhügel die Convulsionen etwas an Intensität verloren hätten. Durch spätere Versuche jedoch gelangten wir zur Ueberzeugung, dass hierbei eine rein zufällige Ursache im Spiele war, sei es nun in Folge von gewissen Manipulationen, sei es durch die Versuchsthiere selbst. Was das Rückenmark betrifft, so ist es nach den oben mitgetheilten Thatsachen leicht, sich davon zu überzeugen, dass es die Erscheinungen, welche wir kennen gelernt haben, durchaus nicht verursacht.

Die folgenden Versuche sind mit der Absicht angestellt, zu prüfen, ob das Chloralhydrat und Chloroform vielleicht irgend einen Einfluss auf die Entstehung, den Verlauf und die Dauer der Convulsionen auszuüben im Stande sind.

8. Versuch. Mittelgrosser Frosch.

5 h 20 m Injection von 0,006 Chloralhydrat.
5 h 50 m Das Thier erholt sich.
Zweite Injection von 0,004 Chloralhydrat.
6 h 10 m Injection von ½ Mgm. Toxiresin.
6 h 40 m Convulsionen sind nicht eingetreten.

Digitized by Google

9. Versuch. Mittelgrosser Frosch.

4 h — m Injection von 0,010 Chloralhydrat.
5 h — m Schwache Reaction auf Reize. Injection von ½ Mgm. Toxir.
7 h — m Convulsionen sind nicht eingetreten.

10. Versuch. Mittelgrosser Frosch.

3 h 30 m Injection von 0,005 Chloral.
3 h 50 m Das Thier reagirt noch. Injection von ½ Mgm. Toxiresin.
4 h 20 m Allgemeine Convulsionen. Die Convulsionen treten nur einmal auf. Sie sind analog den in den ersten Versuchen beobachteten, doch bei weitem weniger intensiv als diese.

11. Versuch. Mittelgrosser Frosch.

4 h 30 m Injection von 0,008 Chloral.
4 h 50 m Reizbarkeit herabgesetzt. Injection von ½ Mgm. Toxiresin. Es treten ähnliche Convulsionen, wie in Versuch 10 ein.

12. Versuch. Drei grosse Frösche.

4 h 15 m No. 1 Injection von 0,006 Chloral.
„ 2 „ „ 0,008 „
„ 3 „ „ 0,010 „
4 h 30 m No. 1 reagirt gut, No. 2 mässig, No. 3 schwach auf Reize.
4 h 35 m Injection von je ½ Mgm. Toxiresin.
4 h 55 m Klonische Krämpfe bei No. 1.
5 h 15 m Aehnliche, aber weit schwächere Convulsionen bei No. 2. Bei No. 3 macht sich nur ein schwaches Zittern der Rücken- und Brustmusculatur bemerkbar.

Ein anderer Frosch, durch Chloroform in absolute Narkose versetzt, erhielt ½ Mgm. Toxiresin und zeigte relativ starke Convulsionen, jedoch erst etwa 40 Minuten nach der Injection.

Diese Versuche belehren uns, dass das Chloralhydrat und das Chloroform die Eigenschaften besitzen, das Zustandekommen der Convulsionen zu verhindern, oder doch beträchtlich zu verzögern und sie eines grossen Theils ihrer Intensität zu berauben. Diese Wirkung der genannten Substanzen wird durch ihre lähmende Einwirkung, welche sich auch auf die Medulla oblongata erstreckt, erklärlich. Bei der durch Chloralhydrat etc. bewirkten Herabsetzung der Erregbarkeit dieser Centren ist der durch das Toxiresin auf dieselben ausgeübte Reiz nicht im Stande, sie zu einer so angestrengten Thätigkeit, wie sie das Zustandekommen von Convulsionen voraussetzt, zu veranlassen.

Die in Versuch 1 beobachtete, den Convulsionen bald nachfolgende Lähmung konnte entweder von einer directen oder indirecten Einwirkung des Toxiresins auf nervöse Centralapparate, im

Digitized by Google

letzteren Falle durch Ermüdung der angestrengt thätigen Centren, oder von einer Einwirkung des Giftes auf die Muskelsubstanz selbst abhängen. Auch in diesem Falle konnte es sich um eine directe Einwirkung oder um eine Lähmung der Muskeln durch Ermüdung handeln.

Um diese Fragen zu entscheiden, wurden folgende Versuche angestellt:

13. Versuch. Mittelgrosser Frosch.

6 h 35 m Injection von ½ Mgm. Toxiresin.
6 h 45 m Das Thier bleibt auf dem Rücken liegen, reagirt jedoch gut auf Reize.
6 h 55 m Reflexerregbarkeit beträchtlich vermindert. Auf starke Reize erfolgt keine Reaction.
7 h — m Allgemeine Convulsionen, von Lähmung gefolgt. Muskelerregbarkeit etwas herabgesetzt.
7 h 5 m Isolirte krampfhafte Muskelcontractionen am Rumpf und an den vorderen Extremitäten.
7 h 10 m Die Muskelirritabilität ist schwach geworden.
7 h 20 m Bei Reizung mit den stärksten Strömen*) beobachtet man kaum noch eine leichte Zuckung der Rückenmuskeln. Im Uebrigen sind die Muskeln complet gelähmt.

14. Versuch. Grosser Frosch.

4 h 30 m Durchschneidung des Rückenmarkes.
4 h 55 m Injection von ½ Mgm. Toxiresin.
5 h 5 m Muskelirritabilität normal.
5 h 15 m Muskelerregbarkeit leicht herabgesetzt.
5 h 17 m Convulsionen am ganzen Vorderkörper.
5 h 20 m Die directe Muskelerregbarkeit ist an den vorderen und hinteren Extremitäten in gleicher Weise vermindert.
5 h 30 m Muskelirritabilität völlig erloschen.

15. Versuch. Mittelgrosser Frosch.

5 h 20 m Injection von 2 Mgm. Toxiresin in alkoholischer Lösung. Es zeigt sich eine stärkere Erregung des Thieres als sie in den mit der wässrigen Lösung angestellten Versuchen zur Beobachtung kam.
6 h — m Muskelirritabilität an den Extremitäten vermindert.
6 h 5 m Mit Hülfe eines sehr starken Stromes lässt sich noch eine schwache Reaction erzielen. Die Muskeln der Lumbargegend reagiren ebenfalls nur noch schwach.
6 h 15 m Muskelerregbarkeit erloschen. Nur an den Brustmuskeln noch ganz schwache Zuckungen bei Reizung mit starken Strömen.

In diesem Versuche traten keine Krämpfe auf, was vielleicht

*) Schlittenapparat nach Du Bois-Reymond Bunsen'sches Zink-Kohle-Element mit Chromsäure gefüllt.

Digitized by Google

auf die zu grosse Dosis des Giftes, welche dem Thiere einverleibt wurde, zurückgeführt werden kann.

Andere, hier nicht aufgeführte Versuche ergaben das gleiche Resultat.

In einem anderen Falle traten nach Injection von 2 Mgm. Toxiresin in wässriger Lösung zwar Krämpfe ein, aber sie waren von kurzer Dauer und weit weniger heftig, als die, welche durch eine Gabe von $^1/_2$ Mgm. erzeugt wurden.

16. Versuch. An zwei Fröschen wurde die Arteria cruralis an einer der Extremitäten unterbunden. Darauf wurde das Bein etwas unterhalb der Ligatur durchschnitten und zugleich darauf gesehen, dass der Nerv. ischiadicus intact blieb und möglichst wenig bei der Operation maltraitirt wurde.

7 h 35 m Injection von $^1/_2$ Mgm. Toxiresin in wässriger Lösung.
7 h 55 m Allgemeine Convulsionen.

Eine halbe Stunde darauf reagirten die Muskeln des abgelösten Beines bei einem R.-A. von 18 Ctm., das andere Bein blieb unbeweglich. Um Zuckungen an der Musculatur desselben auszulösen, war ein R.-A. von 14 Ctm. erforderlich.

17. Versuch. Grosser Frosch.

7 h 40 m Operation und Injection wie oben.
8 h 20 m Die Muskeln des abgelösten Beines reagiren bei einem R.-A. von 30 Ctm., die der vorderen Extremitäten bei R.-A. von 24 Ctm., die des intacten Beines bei R.-A. von 26 Ctm.

Obgleich sich also eine der Extremitäten unter ungünstigen Bedingungen befindet, indem die Muskeln derselben kein Blut mehr erhalten, ist die Muskelerregbarkeit an derselben doch grösser, als an dem nicht operirten Beine, weil die Muskeln des letzteren unter dem Einfluss des durch das Blut ihnen zugeführten Giftes stehen.

Es ergibt sich demnach, dass durch das Toxiresin auch die quergestreiften Muskeln afficirt werden, indem sehr schnell eine Lähmung derselben eintritt. Diese Einwirkung ist eine ganz directe, nicht etwa allein durch die Ermüdung der Muskeln hervorgerufene, weil nach den Resultaten der Versuche 14—17 die Muskellähmung eintritt, auch ohne dass Convulsionen vorhergegangen sind und andererseits trotz der Convulsionen in einer Muskelgruppe, zu welcher das Gift nicht gelangen kann, nicht eintritt, oder sich doch weit weniger als in den übrigen Muskeln geltend macht.

Bereits der erste unserer Versuche an Fröschen liess einen Einfluss des Toxiresins auf die Herzaction nicht verkennen. Die folgenden Versuche werden zeigen, bis zu welchem Grade das Toxiresin die Frequenz der Herzcontractionen herabzusetzen im Stande ist.

Digitized by Google

18. Versuch. Mittelgrosser Frosch, Vormittags curarisirt. Herz gefenstert.

3 h 50 m Herzcontractionen regelmässig, 58 in der Minute.
3 h 55 m Injection von 1/2 Mgm. Toxiresin.
4 h — m Herzschläge 44 i. d. M.
4 h 10 m „ 39 „
4 h 13 m „ 34 „
4 h 15 m „ 19 „ Mitunter verlängerte Diastole.
4 h 17 m „ 17 „
4 h 19 m Diastolischer Stillstand von 30 Secunden.
4 h 20 m 16 regelmässige Herzcontractionen.
4 h 25 m Ein Tropfen Atropinlösung wird applicirt.
4 h 26 m Pulsationen 28
4 h 28 m „ 27
4 h 30 m „ 24
4 h 31 m Diastolischer Herzstillstand von 30 Secunden.
4 h 32 m Pulsationen 15
4 h 40 m „ 14
4 h 45 m „ 13
4 h 55 m „ 14
5 h — m „ 19
5 h 10 m „ 15
5 h 20 m Die Contractionen werden noch langsamer und sehr gedehnt. Convulsionen sind selbstverständlich nicht eingetreten.

19. Versuch. Mittelgrosser Frosch.

2 h — m Curarisirung.
3 h 35 m Herz freigelegt. 50 Contractionen in der Minute.
3 h 44 m Injection von 1/2 Mgm. Toxiresin.
3 h 46 m Contractionen 50 i. d. M.
3 h 55 m „ 46 „
4 h — m „ 40 „
4 h 8 m „ 40 „
4 h 15 m „ 36 „
4 h 22 m „ 28 „ Mitunter verlängerte Diastolen.
4 h 30 m Herzcontractionen 22 i. d. M.
4 h 35 m Contractionen 20.
4 h 36 m Atropinisirung.
4 h 40 m 28 Herzschläge i. d. M.
4 h 45 m 28 „ „
4 h 50 m 24 „ „
4 h 55 m 26 „ „
5 h — m 22 „ „
5 h 10 m 20 „ „

20. Versuch. Mittelgrosser Frosch, curarisirt.

4 h 5 m Herz freigelegt. 60 Pulsationen.
4 h 10 m 60 Pulsationen.
4 h 15 m Injection von 1/2 Mgm. Toxiresin.

Digitized by Google

4 h 20 m 44 Pulsationen.
4 h 30 m 40 „
4 h 35 m 28 „ , unregelmässig.
4 h 40 m 24 „
4 h 50 m 22 „
5 h — m 17 „
5 h 5 m Längerer diastolischer Stillstand.
5 h 10 m 16 Pulsationen. Atropinisirung.
5 h 15 m 16 „
5 h 20 m 20 „

21. Versuch. Frosch nicht curarisirt. Herz freigelegt.
3 h 20 m 68 Herzschläge.
3 h 25 m 69 „
3 h 30 m Injection von $^1/_2$ Mgm. Toxiresin.
3 h 35 m 60 Pulsationen.
3 h 40 m Convulsionen; während derselben contrahirt sich das Herz regelmässig.
3 h 45 m 28 Pulsationen.
3 h 50 m 24 „ Mitunter verlängerte Diastolen.

Durch Atropin lässt sich die Energie und die Frequenz der Herzcontractionen für einen Augenblick erhöhen.

Eine Reihe anderer Versuche, theils mit theils ohne Curare, ergaben das nämliche Resultat. Es ergibt sich daraus, dass das Toxiresin einen erheblichen Einfluss auf das Herz ausübt, indem es die Zahl der Herzcontractionen vermindert. Da sich durch Atropinisirung die Zahl der Pulsationen für kurze Zeit wieder steigern lässt, so ist anzunehmen, dass bei der Wirkung des Toxiresins auf das Froschherz eine Reizung des Vagus, voraussichtlich von seinem Centrum aus, mit im Spiele ist. Dennoch ist die Vagus-Reizung wohl schwerlich der wichtigste Factor für das Zustandekommen dieser Wirkung, wir müssen dieselbe vielmehr hauptsächlich auf eine Affection des Herzmuskels selbst zurückführen. Aus den vorstehenden Versuchen ergibt sich, dass die durch Atropin bewirkte Beschleunigung der durch Toxiresin verlangsamten Pulsationen nur von sehr kurzer Dauer ist und bald einer weiteren Verlangsamung Platz macht. Ferner haben wir die Thatsache, dass das Toxiresin die quergestreiften Muskeln lähmt, bereits kennen gelernt, und endlich spricht der folgende Versuch, welchem die Durchschneidung der beiden Vagi vorausgeschickt wurde, für die entwickelte Anschauung.

22. Versuch. Grosser Frosch.
3 h 30 m Durchschneidung beider Vagi.
3 h 40 m Herzcontractionen 50 i. d. M.
3 h 50 m „ 50 „

Digitized by Google

3 h 58 m Injection von $^1/_2$ Mgm. Toxiresin.
4 h 5 m Pulsationen 42
4 h 10 m „ 36
4 h 20 m „ 32
4 h 25 m „ 30. Atropinisirung.
4 h 27 m „ 30
4 h 28 m „ 30
4 h 35 m „ 24. Atropin.
Herzcontractionen 24.

Während der Convulsionen schlug das Herz ohne Unterbrechung weiter. Da das Thier aufgebunden war, konnte über die Intensität der Convulsionen kein sicheres Urtheil gewonnen werden. In diesem Versuch hat das Atropin keinen ausgesprochenen Einfluss gehabt.

Indem wir nochmals auf den Einfluss, welchen das Toxiresin auf die quergestreiften Muskeln im Allgemeinen ausübt, hinweisen, müssen wir in dem vorliegenden Fall annehmen, dass die Muskelsubstanz des Herzens eine directe Affection durch das Gift erleidet.

2. Versuche an Säugethieren.

Wir studirten die Symptome der durch das Toxiresin bewirkten Vergiftung an Katzen, Kaninchen und Hunden.

23. Versuch. Mittelgrosse Katze.

3 h 30 m Subcutane Injection von 0,019 Toxiresin in alkoholischer Lösung. Das Thier wird sofort in Freiheit gesetzt. Während der ersten 10 Minuten lassen sich keine abnormen Erscheinungen beobachten.
3 h 45 m Das Thier setzt sich in eine Ecke und lässt sich nicht aus derselben verscheuchen. Das Thier wird unruhig.
3 h 55 m Pupillen sehr verengert, Respiration frequenter.
3 h 57 m Das Thier beginnt zu zittern, liegt auf der Seite, versucht vergeblich sich aufzurichten.
3 h 58 m Leichte Zuckungen der Nackenmuskeln. Dieselben werden allmählich stärker und gleichzeitig die Respiration unregelmässig und frequenter. Der Kopf ist gegen den Nacken gebeugt.
4 h — m Heftige klonische Krämpfe der Extremitäten. Pupillen fast verschwunden.
4 h 2 m Allgemeine Convulsionen, welche sich über den ganzen Körper erstrecken. Die linke vordere Extremität wird heftig bewegt.
4 h 5 m Einen Augenblick Ruhe, Conjunctiven sehr injicirt. Respiration 200.
4 h 15 m Die Extremitäten werden unausgesetzt hin- und herwegt. Diese Schwimmbewegungen dauern etwa 4 Minuten.
4 h 20 m Convulsionen haben aufgehört. Respiration 145.

Digitized by Google

4 h 22 m Eine leichte Reizung hat genügt, einen erneuten Anfall herbeizuführen. Respiration fliegend, stossweise.
4 h 23 m Alle Extremitäten werden lebhaft bewegt. Die Convulsionen erreichen ihren Höhepunkt. Alle Muskeln des Rumpfes sind tetanisch contrahirt.
4 h 25 m Respirationsstillstand. Dazwischen noch einzelne Respirationsstösse. Der Mund ist mit Schaum bedeckt.
4 h 27 m Das Thier scheint todt zu sein, doch sind noch Herzcontractionen, zwei in 15 Secunden, fühlbar.
4 h 28 m Tod.

24. Versuch. Kleiner Hund.

Eine in der Rückengegend gemachte subcutane Injection von 0,008 Toxiresin in alkoholischer Lösung blieb ohne merkliches Resultat.

3 h — m Zweite Injection von 0,006 Toxiresin.
3 h 10 m Bisher nichts Abnormes bemerkbar.
3 h 15 m Leichtes Zittern.
3 h 20 m Hund etwas aufgeregt: legt sich häufig nieder und erhebt sich wieder.
3 h 30 m Das Thier scheint sich völlig erholt zu haben.

25. Versuch. Hund vom vorigen Versuche. An der Stelle, wo dem Thiere die ersten Injectionen (Vers. 24) gemacht worden waren, zeigt sich eine Ulceration von beinahe 3 Ctm. im Durchmesser mit gleichzeitiger Entzündung der benachbarten Gewebe. Puls 86; Respiration 38 in der Minute.

5 h 36 m Injection von 0,020 Toxiresin (alkoholische Lösung).
5 h 45 m Puls 86; Respiration 50 i. d. M.
6 h — m Zeichen von Unruhe und Erregung.
6 h 5 m Die lettzgenannten Erscheinungen steigern sich. Der Hund kann sich auf seinen Vorderfüssen nicht aufrecht erhalten, auch im Hinterkörper macht sich eine beträchtliche Schwäche geltend. Puls 70; Respiration 60. Pupille erweitert, Salivation. Das Thier bleibt in sitzender Stellung, den Kopf gebeugt und reagirt nicht mehr auf Zurufe.
6 h 10 m Zittern der hinteren Extremitäten. Der Kopf wird abwechselnd nach links und rechts geneigt und gegen den Nacken zurückgebogen. Endlich fällt das Thier nieder. In demselben Augenblick treten allgemeine Convulsionen ein. Wie bei der Katze, treten Schwimmbewegungen an einer der vorderen Extremitäten und endlich an allen ein. Pupille erweitert. Die Kiefer sind fest geschlossen, schaumiger Schleim ergiesst sich aus dem Munde.
6 h 20 m Puls 80; Respiration 80 i. d. M. Die Krämpfe dauern noch fort: etwas abgeschwächt im Vorderkörper, sind sie sehr heftig im Hinterkörper. Respiration 60 stossweise.
6 h 25 m Neue klonische Krämpfe, stärker als die vorigen. Salivation sehr reichlich, schaumig. Seufzer, von lautem Schreien unterbrochen. Respiration unregelmässig.

Digitized by Google

6 h 30 m Nach einer kurz dauernden Ruhe führt eine leichte Reizung einen neuen Anfall herbei. Das Schreien ist seltener geworden und klingt rauher.
6 h 32 m Herzschläge schwach; Respiration 40, erschwerte Exspiration.
6 h 35 m Convulsionen dauern fort. Der Kopf ist sehr stark zurückgebogen. Respiration verlangsamt, Herzcontractionen kaum fühlbar, beschleunigt.
6 h 40 m Pupillen weit. Das Thier macht Anstrengungen aufzustehen.
6 h 45 m Convulsionen schwächer, Pupillen reagiren gut; Puls 70; Respiration 28. Nach mehreren raschen Herzschlägen tritt eine Pause von mehreren Secunden ein.
6 h 55 m Keine Convulsionen. Die vorderen Extremitäten werden heftig bewegt. Reflexerregbarkeit vermindert. Puls 64; Respir. 28.
7 h 5 m Neuer Krampfanfall im Vorderkörper. Gellendes Schreien. Seufzen bei jeder Exspiration.
7 h 20 m Die mit inducirten Strömen gereizten Muskeln reagiren nicht.
7 h 30 m Convulsionen schwächer. Herzcontractionen verlangsamt, mitunter längere Pausen.
7 h 45 m Heftige klonische Krämpfe, über den ganzen Körper sich ausbreitend. Puls 60; Respiration 100.
7 h 50 m Ruhe; bald wieder neue Krampfanfälle.
7 h 55 m Eine Minute lang lautes Bellen. Hin und wieder kehren die Convulsionen zurück.
8 h — m Die Zunge hängt aus dem Munde, der mit Schaum bedeckt ist. Erstickte Schreie. Respiration 55.
8 h 15 m Noch einige normale Respirationen; das Thier streckt seinen Kopf aus, Respiration stockt plötzlich.
8 h 17 m Drei oder vier Herzschläge sind noch wahrnehmbar. Tod.

26. Versuch. Mittelgrosses Kaninchen.

6 h — m Injection von 5 Mgm. Toxiresin in wässriger Lösung.
6 h 15 m Depression. Respiration 120 in der Minute.
6 h 16 m Heftige klonische Krämpfe an allen Extremitäten.
6 h 20 m Der gleiche Zustand. Respiration 180; Pupille leicht verengert.
6 h 22 m Nach einer kurzen Pause treten die Convulsionen von Neuem auf.
6 h 24 m Puls 120; Respiration 180.
6 h 26 m Convulsionen wechseln mit freien Intervallen.
6 h 30 m Alle Extremitäten werden gewaltsam bewegt. Schwimmbewegungen während 4 Minuten. Der Kopf ist fast vollständig zurückgebogen.
6 h 35 m Sehr heftige Convulsionen, die durch Berührung reflectorisch verstärkt werden.
6 h 40 m Herzschlag schwach. Augapfel sehr stark rotirt. Conjunctiven injicirt. Das Thier stösst leise Schreie aus.
6 h 42 m Convulsionen haben aufgehört; die Pupillen reagiren nicht. Während 8 Secunden werden noch zwei Herzschläge gefühlt.
6 h 43 m Tod.

Digitized by Google

27. Versuch. Mittelgrosses Kaninchen.

3 h 25 m Respiration 100; Puls 150.
3 h 30 m Injection von 2 Mgm. Toxiresin.
3 h 45 m Respiration 140; Puls 110. Das Thier erscheint unruhig: nach einigen Sprüngen setzt es sich nieder. Mitunter lässt es plötzlich den Kopf sinken und hebt ihn wieder. Pupillen verengert, Augenlider gesunken.
3 h 50 m Respiration 150; Puls 100, unregelmässig. Starke Erregung und Bewegung der vorderen Extremitäten. Diese Bewegungen haben jedoch mit Convulsionen, wie wir sie oben beschrieben haben, nichts zu thun.
4 h — m Respiration 160; Puls 100.
4 h 5 m Respiration 160; Puls 100. Das Thier ist kaum im Stande sich aufrecht zu halten.
5 h — m Das Thier scheint sich wieder völlig normal zu verhalten. Respiration 100; Puls 140.
5 h 10 m Respiration 80; Puls 140.

28. Versuch. Mittelgrosses Kaninchen. Respiration 100; Puls 100.

11 h 10 m Injection von 1 Mgm. Toxiresin in wässriger Lösung.
11 h 20 m Pupillen verengert, Respiration und Puls unverändert.
11 h 30 m Respiration 120; Puls 170.
11 h 40 m „ 130; „ 160.
11 h 55 m „ 130; „ 140.
12 h 20 m „ 110; „ 160.

Trotz der schwachen Dosis ist dieselbe nicht ohne Wirkung geblieben. Abgesehen von dem merklichen Einfluss auf Circulation und Respiration liess sich eine leichte Pupillenverengerung constatiren. Fast 15 Minuten nach der Injection trat diese Wirkung bereits auf und 1½ Stunde später schien sie völlig verschwunden zu sein. Während der ganzen Versuchszeit zeigte das Kaninchen weder Zeichen von Depression, noch von Agitation.

29. Versuch. Kleiner Hund.

3 h — m Injection von 3 Mgm. Toxiresin in alkoholischer Lösung.
3 h 2 m Respiration 68; Puls 110.
3 h 10 m „ 74; „ 100. Pupillen erweitert. Das Thier scheint ruhig, nur die Rückenmuskeln zucken schwach.
3 h 20 m Respiration 68; Puls 98. Das Thier legt sich häufig nieder und steht wieder auf. Sonst nichts Abnormes.
3 h 40 m Respiration 60; Puls 108.

30. Versuch. Der nämliche Hund. Respiration 50; Puls 100.

3 h 5 m Injection von 5 Mgm. Toxiresin in alkoholischer Lösung.
3 h 20 m Respiration 52; Puls 80.
3 h 40 m „ 66; „ 80.
3 h 50 m „ 64; „ 80.
4 h — m „ 60; „ 88.
4 h 30 m „ 54; „ 98.

Digitized by Google

Im Ganzen zeigen sich also bei Säugethieren die gleichen Symptome, wie bei Fröschen. Die Veränderungen des Nervensystems und Circulationssystems machen sich bei jenen in gleicher Weise wie bei diesen geltend. Nur beim Hunde nimmt die Pulsfrequenz in geringerem Grade ab. Im Uebrigen zeigt sich bei Säugethieren noch ein bei Fröschen schwer wahrzunehmendes Symptom: eine wesentliche Beschleunigung der Respirationsbewegungen.

II. Wirkung des Digitaliresins.

31. Versuch. Mittelgrosser Frosch.

5 h 45 m Injection von 1 Mgm. Digitaliresin in wässriger Lösung. In Folge dieser Injection wird die Reflexerregbarkeit erheblich gesteigert.
5 h 55 m Das Thier scheint in einen komatösen Zustand zu verfallen.
6 h — m Alle willkürlichen Bewegungen haben aufgehört.
6 h 10 m Allgemeine Convulsionen während 20 Secunden. Alle Extremitäten werden heftig bewegt, der Kopf ist zurückgebogen. Das Thier stösst leise Schreie aus. Während einiger Minuten treten neue Krampfanfälle, von freien Pausen unterbrochen, auf. Durch Reize lassen sich die Convulsionen leicht hervorrufen. Bald darauf tritt ein vollständiger Lähmungszustand ein.
6 h 20 m Nach Entfernung des Sternums zeigt sich die Herzaction ungemein verlangsamt und unregelmässig.
6 h 35 m Muskelerregbarkeit fast erloschen.

32. Versuch. Mittelgrosser Frosch.

6 h 35 m Injection von $^1/_2$ Mgm. Digitaliresin.
6 h 40 m Hochgradige Reizbarkeit. Bei der leisesten Berührung macht das Thier heftige Sprünge.
7 h — m Reflexerregbarkeit vermindert.
7 h 5 m Die Erregbarkeit nimmt mehr und mehr ab.
7 h 10 m Auf starke Reize erfolgt keine Reaction mehr.
7 h 15 m Muskelzittern. Die Augen sind geschlossen.
7 h 20 m Leichte Contractionen der Rückenmuskeln.
7 h 30 m Die Muskelerregbarkeit ist sehr schwach. Convulsionen treten nicht ein.

Wahrscheinlich ist in diesem Versuch eine zum Zustandekommen der vollen Wirkung nicht hinreichende Dosis applicirt worden.

33. Versuch. Grosser Frosch.

5 h — m Durchschneidung des Rückenmarkes und Injection von 1 Mgm. Digitaliresin.
5 h 10 m Convulsionen am Kopf und Rumpf. Absolute Bewegungslosigkeit unterhalb der Durchschneidungsstelle. Die Reflexerregbarkeit ist fast verschwunden im Vorderkörper, etwas besser erhalten im Hinterkörper.
5 h 30 m Muskelreizung mit dem inducirten Strom erfolglos, das Herz steht still.

Digitized by Google

34. Versuch. Mittelgrosser Frosch.

3 h 5 m Injection von 1½ C.-C. einer die Substanz fein vertheilt suspendirt enthaltenden wässrigen Flüssigkeit.
3 h 15 m Starke klonische Krämpfe am Rumpf und an den Extremitäten, etwa 5 Minuten andauernd, mit kurzen Pausen, während welcher man allgemeines Muskelzittern beobachtet.
3 h 25 m 35 Herzschläge in der Minute. Neuer Krampfanfall gefolgt von einem lähmungsartigen Zustand.
3 h 30 m Pulsationen 26.
3 h 42 m Die Anfälle haben sich noch 2mal wiederholt. Pulsationen 15.
4 h — m Pulsationen 13.
4 h 10 m Die Muskeln reagiren nur noch sehr schwach bei Reizung mit kräftigen Strömen.

35. Versuch. Kaninchen. Puls 160; Respiration 140.

4 h 15 m Injection von 2 Mgm. Digitaliresin in wässiger Lösung.
4 h 25 m Unruhe, Erregung. Respiration 170.
4 h 40 m Puls 130; Respiration 170.
4 h 55 m „ 120; „ 164. Das Thier verhält sich scheinbar wieder völlig normal.
5 h 10 m Puls 160; Respiration 140.

Die Ergebnisse der letzten Versuche zeigen uns, dass die Wirkung der beiden Substanzen im Ganzen die gleiche ist. Es scheint jedoch, dass bei gleich grossen Dosen das Toxiresin rascher und stärker wirkt, als das Digitaliresin.

III. Pikrotoxin*) und Coriamyrtin.**)

Wir wollen an dieser Stelle noch zweier Substanzen Erwähnung thun, welche sich betreffs ihrer Wirkung auf den thierischen Organismus dem Toxiresin durchaus analog zu verhalten scheinen: das Pikrotoxin und das Coriamyrtin (Coriaria myrtifolia). Was das erstere betrifft, so hat Roeber mit Hülfe von Untersuchungen, die in ihrer Art ganz analog den unsrigen sind, nachgewiesen, dass die Wirkung des Giftes sich auf die Medulla oblongata erstreckt.

Die Convulsionen, welche daraus resultirten, waren den von uns beobachteten sehr ähnlich.

Die mit dem Coriamyrtin bisher angestellten Versuche beziehen sich lediglich auf Säugethiere. Die Vergiftungssymptome sind die nämlichen, welche wir mit dem Toxiresin bei denselben Thieren constatiren konnten, mit Ausnahme des Erbrechens, welches wir,

*) Ueber die physiologischen Wirkungen des Pikrotoxins. Arch. von Reichert und Du Bois-Reymond 1868.

**) Sur le principe toxique du Coriaria myrtifolia. Extrait d'une note de Riban. Acad. des sciences. 1863.

Digitized by Google

wenigstens nach subcutaner Injection, niemals mit dem letztgenannten Gifte erzeugen konnten.

In Betreff der Wirkung des Coriamyrtins auf Frösche stellten wir noch einige Versuche an. Das bezügliche Präparat war von Prof. Schmiedeberg dargestellt worden, und zwar aus Blättern, welche dem hiesigen botanischen Garten entstammten. Die Lösung enthielt ein Mgm. im C.-C.

Nach Injection von $^1/_2$ Mgm. folgte eine starke Erregung. Der Frosch machte heftige Sprünge. Nach einem Augenblick beruhigte er sich und schien in einen Zustand von Somnolenz zu verfallen, reagirte beinahe gar nicht mehr. Zehn Minuten nach der Injection traten Krämpfe auf: zuerst an den Rückenmuskeln, dann wurden die Extremitäten heftig ausgestreckt. Der Rücken, anfangs concav gebogen, wurde convex; im Ganzen erschienen die Convulsionen noch heftiger als die durch Toxiresin hervorgerufenen. Der Beginn der Convulsionen nach Coriamyrtin unterscheidet sich nur dadurch von den letzteren, dass das Thier einen lauten, charakteristischen Schrei*) ausstösst und, während es bisher stark aufgeblasen war, plötzlich ganz schmal wird, indem sich die Bauchmuskeln vollständig einziehen. Nachdem die Convulsionen aufgehört, verschwindet die Muskelerregbarkeit immer mehr und mehr. Nach Durchschneidung des Rückenmarkes bringt das Gift durchaus keine Bewegung im Hinterkörper hervor, während heftige Krämpfe im Vorderkörper auftreten.

Eine Dose von $^1/_5$ Mgm. wirkt stärker als $^1/_2$ Mgm.

IV. Ergebnisse.

1) Das Toxiresin erregt gewisse in der Medulla oblongata gelegene nervöse Centralapparate. Die Folgen dieser Erregung zeigen sich in heftigen, wiederholten klonischen und tetanischen Krämpfen. Unter den Formen, welche die Krämpfe am Rumpfe zeigen, ist die des Opisthotonus die vorherrschende. Die Pupille ist meist contrahirt. Trismus, Schaum auf dem Munde. Die Thiere unterliegen der Asphyxie und der eintretenden Lähmung.

2) Die Reflexerregbarkeit ist unmittelbar nach der Injection erhöht, um sofort zu sinken, bis zum Eintritt der Convulsionen. Während der letzteren steigt die Reflexerregbarkeit von Neuem. Bald darauf verschwindet sie gänzlich.

---

*) Vgl. die von Böhm (Ueber die Wirkungen der Barytsalze etc. Dieses Archiv III. 216 ff.) bei der Barytwirkung an Fröschen gemachte Beobachtung.

Digitized by Google

3) Die Convulsionen können verzögert oder sogar verhindert werden durch Chloralhydrat und durch Chloroform, wenigstens bei Fröschen.

4) Das Toxiresin wirkt ausserdem direct auf die quergestreiften Muskeln, indem es dieselben ihrer Erregbarkeit beraubt.

5) Die Respirationsbewegungen werden beträchtlich beschleunigt, die Herzcontractionen dagegen verlangsamt und abgeschwächt. Diese Wirkung kommt schon durch mässige, verhältnissmässig schwache Dosen zu Stande, sie macht sich jedoch hauptsächlich geltend, nachdem die Convulsionen aufgehört. Häufig kommt es zum Herzstillstand. Diese Herzwirkung ist zum Theil auf Vagus-Reizung, zum Theil auf die Einwirkung des Giftes auf den Herzmuskel zurückzuführen.

6) Das Digitaliresin wirkt qualitativ dem Toxiresin völlig gleich, quantitativ etwas schwächer, als dieses.

7) Die Wirkung des Pikrotoxins und Coriamyrtins ist der des Toxiresins etc. sehr analog.

Digitized by Google

IX.

Beiträge zur Kenntniss der pathogenen Schistomyceten.

Von

Professor E. Klebs.

(5. Abhandlung. Fortsetzung von Bd. IV. S. 106.)

(Hierzu Tafel III. u. IV.)

V. Morphologie und Systematik der Schistomyceten.

§ 1. Nothwendigkeit systematischer Eintheilung. Frühere Versuche.

Während die früheren Mittheilungen sich im Wesentlichsten auf den Nachweis der Schistomyceten im erkrankten Organismus beschränkten und im Allgemeinen zu dem Resultat morphologischer Differenzen unter den in verschiedenen pathologischen Zuständen gefundenen Organismen gelangten, wird es nunmehr die Aufgabe wissenschaftlicher Forschung sein, die Einzelbefunde nach ihrer Verschiedenheit zu classificiren und die einzelnen, später gemachten Erfahrungen dem System einzureihen, oder ihnen entsprechend das letztere zu modificiren und zu vervollständigen.

Ich verkenne keineswegs die grosse Schwierigkeit, welche gerade bei dieser Aufgabe demjenigen erwächst, welcher nicht das ganze grosse Gebiet pflanzlicher Organismen, sowohl in biologischer wie systematischer Beziehung, vollständig beherrscht. Allein nichtsdestoweniger kann dieser Versuch nicht umgangen werden, sobald sich die Beobachtungen soweit häufen, dass ohne eine systematische Einreihung der einzelnen keine rechte Uebersicht gewonnen werden kann. Wer wollte und könnte ohne dieselbe die einzelnen Thatsachen festhalten, wenn er nicht selbst durch ausdauernde Arbeit und vervielfältigte Beobachtung in den sichern Besitz derselben gelangt ist? Es ist somit eine Pflicht des Forschers gegen seine Fachgenossen, seine Befunde in geordneter und verständlicher Weise vorzutragen,

Digitized by Google

und ich darf wohl hoffen, dass billig denkende Botaniker dem Versuche ihre Aufmerksamkeit schenken werden, auch wenn er nicht von einem ihrer speciellen Fachgenossen ausgeht. Ihnen gegenüber werde ich immer sehr gern bereit sein, sachliche Einwendungen in Betracht zu ziehen und nöthigenfalls meine Anschauungen zu modificiren. Ueber einfache Ablehnung aber, welche der Zunftzopf dictirt, dürfte in Folge der thatsächlichen Entwicklung unserer beiderseitigen Zweige der Naturforschung zur Tagesordnung übergegangen werden.

Die Nothwendigkeit systematischer Eintheilung der „pathogenen" Schistomyceten ist von Ferdinand Cohn, demjenigen Botaniker, dem wir Mediciner für seine lebhafte Theilnahme an unser Gebiet berührenden botanischen Vorkommnissen aufrichtigen Dank zu sagen haben, anerkannt und ein dahin gehender Versuch unternommen worden. Billroth u. A. stützten sich seither vorzugsweise auf diese Eintheilung, obwohl der erstere die verschiedenen von Cohn aufgestellten Arten als Entwicklungszustände ein und desselben Organismus glaubt betrachten zu dürfen.

In der That müssen der Cohn'schen Eintheilung in Stäbchen-, Kugel-, Schrauben-Bakterien u. s. w. gegenüber wichtige Einwendungen erhoben werden, von denen in erster Reihe die totale Vernachlässigung der Uebergangsfähigkeit der einen Form in die andere hervorzuheben ist. Wer sich mit Culturversuchen dieser Organismen beschäftigt hat, wird sich nothwendig überzeugt haben, dass die Stäbchen- und Kugelformen in ein und demselben Organismus vorkommen und daher nur Entwicklungsstadien desselben darstellen. Es würde diesem Einwande gegenüber auch nichts verschlagen, wenn nachgewiesen werden kann, wie es allerdings der Fall ist, dass es gewisse Formen pathogener Schistomyceten gibt, welche vorzugsweise als Stäbchen-, andere, die vorzugsweise als Kugelbakterien auftreten. So schien ersteres für die Milzbrand-Bakteridien zu gelten, bis in neuerer Zeit Bollinger auch hier die Kugel- oder Mikrococcenform beobachtet hat. Umgekehrt ist bei dem Microsporon septicum die Stäbchenform so selten, dass Manche, z. B. Orth, ihr Vorkommen im Organismus bezweifeln.

Ferner muss aber darauf hingewiesen werden, dass diese einzelnen, rein morphotischen Bezeichnungen keineswegs alle diejenigen Differenzen genügend bezeichnen, welche man an den Kugel-, Stäbchen- und den anderen Bakterien im Cohn'schen Sinne wahrnehmen kann. So vermissen wir namentlich jede Unterscheidung zwischen freien und festsitzenden Stäbchen, wie unter den Kugelbakterien zwischen beweglichen und ruhenden Formen; was die Kugelbakterien oder

Digitized by Google

Mikrococcen betrifft, so kommen nicht allein Grössenverschiedenheiten in Betracht, sondern es ist ihre Zusammenordnung zu Ketten, Ballen oder Platten ein so wesentliches Unterscheidungsmerkmal, dass eine systematische Eintheilung, auch wenn sie die biologischen Verhältnisse nicht berücksichtigen will, dasselbe dennoch nicht ausser Acht lassen darf. Ferner wollen wir auch hier schon hervorheben, dass die Mikrococcen, welche von Manchen noch als ziemlich identisch mit dem formlosen Urschleim früherer Zoologen betrachtet werden mögen, sehr bedeutende morphologische Differenzen im Einzelnen darbieten, namentlich was die sehr richtig von F. Cohn hervorgehobene Gallerthülle, sowie Grösse, Form und chemische Beschaffenheit ihrer Substanz betrifft. So gibt es runde, quadratische, gallertarme und -reiche, farbstoffbildende, und endlich amylumhaltige Formen. Da alle diese in Bakterienformen übergehen, welche z. Th. wenigstens genau dieselben auffallenden Erscheinungen, wie die Mikrococcen besitzen, so würde hieraus eine unnütze Vervielfältigung der Namen resultiren.

Es ist demnach meine Meinung, dass eine rationelle Eintheilung der Schistomyceten nicht an die morphologische Erscheinung im Einzelnen, sondern an die Gesammtheit der biologischen Vorgänge anzuknüpfen hat; auf das künstliche System muss, wie dieses ja auch in der systematischen Botanik geschehen ist, das natürliche folgen. Das letztere wird freilich so lange unvollständig bleiben, als wir noch nicht die Kenntniss sämmtlicher biologischer Vorgänge erlangt haben. Dafür aber besitzt dasselbe den nicht zu unterschätzenden Vortheil, leichter den Thatsachen angepasst und nach denselben umgestaltet zu werden.

§ 2. *Die Schistomyceten als Fäulniss- und Krankheitserreger in ihrer Beziehung zur Systematik.*

Für den Mediciner liegt es unzweifelhaft am nächsten die Schistomyceten, nachdem einmal ihr Vorkommen in pathologisch veränderten Organen und entschiedene ätiologische Beziehungen derselben zu Krankheitsprocessen nachgewiesen sind, diese letzteren als Eintheilungsgrund dieser Organismen zu verwenden, und F. Cohn hat in Anerkennung dieser wichtigen Beziehungen die Gruppe der pathogenen Bakterien als eine besondere hervorgehoben. So dankbar der Mediciner auch diese Rücksicht auf seine Aufgabe seitens eines Botanikers anerkennen muss, so wird sich doch bei sorgfältiger Ueberlegung ein Zweifel an der Zweckmässigkeit dieser Sonderung nicht wohl beseitigen lassen. Wenn man sich auch auf den von uns ver-

Digitized by Google

tretenen Standpunkt stellt, dass die Besonderheit jeder Infectionskrankheit auch eine Besonderheit des vorkommenden Agens als logische Consequenz erfordert, so folgt daraus noch keineswegs, dass, wenn dieses Agens auch ein Product organisirter Wesen oder geradezu diese selbst identisch damit sind, diese Organismen unter allen Umständen, zu jeder Zeit ihrer Entwicklung und unter allen äusseren Bedingungen derselben diese Leistung ausführen müssen. Es wäre dieses gerade so widersinnig, wie wenn Jemand das unerwachsene oder gezähmte Raubthier für ebenso gefährlich, wie das unter seinen natürlichen Verhältnissen erwachsene Thier halten und demnach je nach seinen persönlichen Erfahrungen die Katze z. B. zu dieser oder jener Klasse rechnen wollte. Es zeigt dieses Beispiel, dass die Eintheilung nach Nutzen und Schaden der Organismen nur für die primitiven längst überwundenen Zeiten der beschreibenden Naturwissenschaften gilt. Wir dürfen daher gegenwärtig bei der Erforschung der Schistomyceten diese Beziehungen derselben als secundäre, freilich sehr wichtige, behandeln und würde sich demnach der Gang der Untersuchung folgendermaassen zu gestalten haben:

Die in pathologisch veränderten Organen anatomisch nachgewiesenen Schistomyceten müssen isolirt, rein gezüchtet, sodann ihre Lebensverhältnisse unter den verschiedensten Bedingungen untersucht und festgestellt werden. Unter die letzteren gehören dann auch die Veränderungen, welche dieselben in den organisirten Körpern hervorrufen, welche sie als Parasiten bewohnen. Dass aber Parasiten den Organismus ihres Wohnthieres selbst durch lange Zeit in grosser Menge und in entwicklungsfähigem Zustande bewohnen können, ohne seine Existenz zu bedrohen, lehrt am besten die Geschichte der Trichinen, mit welcher ich daher auch gewöhnlich in meinen Vorlesungen exemplificire, um dem Anfänger diese Verhältnisse an einem schon populär gewordenen Objecte klar zu machen. Hier möge es genügen, daran zu erinnern, und zu zeigen, wie die wissenschaftliche Erforschung von Naturkörpern zunächst der Nützlichkeit oder Schädlichkeit ihrer Objecte nicht nachfragt. Sei es auch uns gestattet, dieser nothwendigen Forschungsregel nachzukommen, wenn auch mancher Ungeduldige hierin eine Verschiebung in der Beantwortung der ihm als die wichtigste erscheinenden Frage wittern möchte.

In noch viel höherem Maasse gilt das Gesagte aber von denjenigen Versuchen, welche so unbestimmte Dinge, wie etwa Fäulnissorganismen, zum Ausgangspunkt synthetischer Studien über Krankheitsprocesse machen wollen. Es scheint mir, dass dieser logische Irrthum

Digitized by Google

Schuld ist an der Verwirrung, welche die ruhige Entwicklung der Lehre von den pflanzlichen Parasiten gegenwärtig bedroht. Ich habe dieses schon bei anderer Gelegenheit, auf dem letzten Chirurgencongress zu Berlin (Ostern d. J.), ausgesprochen, finde es aber nicht für nöthig, hier nochmals darauf einzugehen. Wem diese Verhältnisse nicht klar sind, der gehört nicht in die Reihe wissenschaftlicher Arbeiter, auch wenn er im Uebrigen ein sehr tüchtiger und geschickter Mensch sein mag.

§ *3. Allgemeine Charakteristik der Monadinen und Mikrosporinen, zweier Gruppen der Schistomyceten.*

Ich habe schon in der letzten Abhandlung (Bd. IV. S. 119—21) kurz angegeben, dass man zum mindesten zwei grosse Gruppen von Schistomyceten unterscheiden könne, welche in erkrankten Organismen gefunden werden. Für die erste Gruppe, welche ich nach dem Typus des zuerst in vollständiger Entwicklungsreihe von mir nachgewiesenen Microsporon septicum als Mikrosporinen bezeichnen möchte, gelten folgende allgemeine Charaktere:

1) Sehr kleine Mikrococcen oder Mikrosporen bilden im Ruhezustande scharf umgrenzte kuglige Ballen, deren einzelne Elemente, regelmässig in Reihen gelagert, von nur geringen Gallert- oder Glia-Massen umgeben werden.

2) Durch Heranwachsen der peripherisch gelagerten Elemente der Ballen zu Bakterien, von ebenfalls sehr geringer Grösse und mit verschiedenartigem, grösstentheils aber geringem Bewegungsvermögen versehen, geschieht die Verbreitung dieser Organismen in einem geeigneten Nährboden, bei Anwesenheit oft sehr geringer Sauerstoffmengen. Aber auch bei reichlicher Luftzufuhr dringen diese Körper mit Vorliebe in die Tiefe des Nährbodens ein; Eigenschaften, welche ihrem Eindringen in die Safträume der Gewebe und ihrer Weiterentwicklung in den sauerstoffarmen Gewebssäften jedenfalls zu Gute kommen.

Die Bakterienzustände dieser Organismen sind von sehr verschiedener Dauer und werden hierdurch sowohl die Arten, wie die pathogenen Eigenschaften dieser Gruppe bestimmt, worüber mehr bei Gelegenheit der speciellen Darstellung der einzelnen Arten folgen wird.

3) Die höchste Entwicklung dieser Formen besteht in der Bildung eines Rasens von parallelen, senkrecht zur Unterlage gestellten, unverzweigten Fäden. Bei den einen bilden sich derartige Mycelien in flächenartiger Anordnung, bei den andern kuglige Massen, deren

Digitized by Google

Oberfläche ganz und gar aus diesen Bildungen, der Kern gewöhnlich aus Mikrococcen-Massen besteht. Die Fäden dringen als solche niemals in die Tiefe ein, doch können auch in tieferen Theilen des Organismus solche Mycelherde gebildet werden.

Bei weiterer Entwicklung zerfallen diese Mycelfäden zu Mikrococcenketten, die bei den einen sich wieder in Mikrosporenballen umwandeln und an der Oberfläche des Mycels in grossen Massen sich anhäufen, bei anderen haben die Mycelfäden eine längere Dauer und bilden nur spärliche Mikrococcenketten.

4) Was die biologischen Verhältnisse der Mikrosporinen betrifft, so besitzen sie, wie schon bemerkt, eine ziemliche Unabhängigkeit von der Zufuhr von Sauerstoff, nur entwickeln sie sich bei geringer Menge desselben langsamer, ferner genügt zu ihrer vollständigen Ausbildung Hausenblasengallerte, und drittens ist hervorzuheben, dass sie erst durch eine Temperatur von 65—70 ° C. getödtet werden, wenn sie längere Zeit im zugeschmolzenen Glasrohr derselben ausgesetzt werden. Fäulnisserscheinungen, i. e. Entwicklung stinkender Gase, zeigen sie nicht, auch wenn sie in einem fäulnissfähigen Medium sich entwickeln. Die Hausenblasengallerte reagirt aber nach ihrer vollständigen Entwicklung stark alkalisch.

5) Als einzelne Arten dieser Gruppe können bis jetzt das Microsporon septicum, diphtheriticum und eine dritte bezeichnet werden, die ich neuerdings in einem Fall von chronischer Mundaffection beobachtet habe, wahrscheinlich identisch mit dem von Leber und Rottenstein beschriebenen Pilze der Zahncaries. Wenigstens theilen diese Schistomyceten mit den letzteren und dem von Leyden und Jaffé bei Lungengangrän beschriebenen Pilz die Fähigkeit, durch Jod intensiv blau gefärbt zu werden. Während ich über den Diphtheriepilz umfassendere Mittheilungen folgen lassen werde, muss ich die Mittheilung über diese Art, die ich als Microsporon oris bezeichnen möchte, aus äusseren Gründen verschieben

Die zweite Gruppe der hier zu behandelnden Schistomyceten bilden die Monadinen, welche zwar im Allgemeinen ganz analoge Phasen der Entwicklung aufweisen, wie die Mikrosporinen, im Einzelnen aber charakteristische Unterschiede in den meisten derselben erkennen lassen. Wir unterscheiden, wie schon aus der früher gegebenen Beschreibung des bei Morbillen gefundenen Spaltpilzes hervorgeht, folgende Entwicklungsstadien:

1) Aus ruhenden Mikrococcenmassen, die selten scharf begrenzte Ballen bilden, wie bei den Mikrosporinen, lösen sich in geeignetem Nährmaterial bewegliche Monaden und Vibrionen ab. Die ersteren,

Digitized by Google

kuglige Körper von gewöhnlich etwas grösseren Dimensionen als die Mikrosporen, führen äusserst lebhafte, meist kreisförmige oder wirbelnde Bewegungen aus, welche lange andauern. Während derselben findet ein Auswachsen zu zuerst kurzen und relativ breiten Stäben statt; das Verhältniss derselben von Breite und Länge ist wie 1 zu 2—3. Unzweifelhaft finden in diesem Stadium auch Theilungen statt, indem manche dieser Körper keulenförmig angeschwollene Enden aufweisen und semmelförmig erscheinen; andererseits ist es mir aber auch durch langwierige und sorgfältige Beobachtung, die freilich bei der ausserordentlich lebhaften Bewegung dieser Körper sehr schwierig ist, wahrscheinlich geworden, dass hier Acte der Verschmelzung, oder, wie es bei den höher organisirten Formen üblich geworden ist zu sagen, der Copulation stattfinden. Ich habe sehr häufig zwei derartige, meist semmelförmige Monaden mit ihren Enden sich verbinden gesehen. Nicht selten geschieht das Festhaften erst nach mehrfachem Berühren und Wiederabstossen. Wenn dann die Verbindung eine festere geworden ist, so treten sehr eigenthümliche Veränderungen in der Bewegung der nun vereinigten Körper auf, welche sich als Effecte der Verknüpfung zweier unabhängiger Bewegungscentra deuten lassen. Statt der früheren wirbelnden und in Folge der Excentricität ihrer Bahnen auch vorwärts schreitenden Bewegung, verändern die copulirten Körper nur wenig ihren Ort, dagegen treten anscheinend sehr kräftige Beuge- und Streckbewegungen zwischen den beiden Stücken ein, die mich zuerst auf diese sonderbaren Bildungen aufmerksam werden liessen. Allmählich traten dann wieder die früheren wirbelnden Bewegungen ein oder es bewegten sich die gerade gewordenen Körper in den schwankende, langgestreckte Spiralen darstellenden Bahnen der Vibrionen. Dabei schienen die rundlichen Anschwellungen an der Verschmelzungsstelle zu verschwinden; doch habe ich über diesen Punkt nicht so vollkommen zu sicherer Ueberzeugung gelangen können, wie über den Act der Verschmelzung, indem die Vibrionen ihrer schnellen Locomotion wegen in dem meist von zahlreichen derselben durchzogenen Gesichtsfelde kaum für längere Dauer fixirt werden können. Es ist mir aber sehr wahrscheinlich, dass in günstigen Fällen diese Copulation auch an den längeren, als Vibrionen bezeichneten Gebilden wiederholt stattfindet, so dass zuletzt ausserordentlich lange, selbst das Gesichtsfeld überschreitende Fäden gebildet werden, welche sich nun langsam in flachen Schlangenlinien weiter bewegen.

2) Diesem, vorzugsweise durch Locomotions- und Copulations-

Digitized by Google

phänomene charakterisirten Stadium folgt nach einiger Zeit ein Stadium der Ruhe, in welchem die Vibrionen sich reihenweise mit ihren längeren Seiten aneinander lagern, so dass höchst auffallende Formen entstehen, die bei der Entwicklung von Mikrosporinen durchaus fehlen. In diesen Bakterienreihen findet nun weiterhin ein Zerfall der Stäbchen zu kugligen Körpern statt, welche von einer relativ breiten Gallerthülle umgeben sind. Indem dieselben ihre ursprüngliche Lagerung und damit eine streng regelmässige Anordnung erhalten, bilden sie Platten, welche ganz auffallend an die Sculptur der Kieselpanzer des Pleurosigma erinnern. Bei scharfer Einstellung der grössten Durchmesser der Kugeln in der horizontalen Ebene erscheinen dieselben als gleich grosse Kreise, welche von hellen Zwischenräumen getrennt werden; bei tieferer und höherer Einstellung dagegen sieht man regelmässige Sechsecke, die von einfachen, scharfen Linien abgegrenzt werden.

3) Wie es scheint, viel seltener als bei den Mikrosporinen, bilden die Monadinen Pilzrasen. Ich habe diese Form nur ein einziges Mal beobachtet und zwar bei einem Versuchsthier. Auch hier waren die ungetheilten Fäden dicht gedrängt und senkrecht zur Oberfläche (eines Bronchus) gestellt.

4) Die biologischen Verhältnisse der Monadinen lassen sich in Folgendem charakterisiren: dieselben entwickeln sich vorzugsweise an freien, der Luft zugänglichen Oberflächen, sie dringen, in offenen Culturapparaten, nur wenig in die Tiefe ein. Gewöhnlich bilden sie strahlenförmig von der Implantationsstelle aus nach allen Seiten sich ausbreitende Züge von weisslichen oder grauen Ballen, die erst allmählich zu unterbrochenen, flächenartigen Massen zusammenfliessen. In geschlossenen Glaskammern und Objectträgerculturen lassen sich zwar die unter 1) aufgeführten Formen mit lebhaften Bewegungserscheinungen beobachten, aber sehr bald gehen dieselben in Ruhezustände über und zerfallen schliesslich zu regellosen Mikrococcenhaufen. Ferner ist hervorzuheben, dass die Monadinen nur unter den günstigsten Bedingungen auf Hausenblasengallerte gedeihen, nämlich in Culturapparaten mit freiem Luftaustausch. Dagegen ist Eierweiss, auch bei relativ geringer Luftzufuhr, ein bedeutend günstigerer Culturboden für dieselben. Die Reaction der Flüssigkeiten, in denen sie sich entwickeln, ist eine saure, die aber später, wenn die Entwicklung ihr Ende erreicht hat, ebenfalls in eine alkalische umschlägt. Bei ihrer Entwicklung werden in reichlicher Menge übelriechende Gase gebildet, was am besten in den Objectträgerculturen zu beobachten ist und einen ganz auffallenden Gegensatz

Digitized by Google

zu dem Verhalten der Mikrosporinen unter den gleichen Vegetationsverhältnissen bildet. Manche der sog. Fäulnissorganismen mögen dieser Gruppe angehören; doch findet, wie schon bemerkt, eine Uebereinstimmung der vorhandenen Formen bei Fäulnissprocessen keineswegs statt, wie ganz vortrefflich durch Billroth's Erfahrungen illustrirt wird, welcher die Implantation der Fäulnisskeime dem Zufall überliess.

Entsprechend dem grösseren Sauerstoffbedürfniss dieser so lebhafte Bewegungserscheinungen darbietenden Formen erfolgt auch das Absterben derselben ausserordentlich leicht, sowohl in geschlossenen Glasröhren, wenn wenig Luft in denselben vorhanden ist, wie auch unter dem Einfluss höherer Temperatur. Was die letztere betrifft, so ergibt sich gegenüber den Mikrosporinen der sehr wesentliche Unterschied, dass, während die ersteren erst einer Temperatur von ca. 70° erliegen, die Monadinen schon in zugeschmolzenen Glasröhren durch eine Temperatur von höchstens 45° C. getödtet werden, wenn sie derselben längere Zeit, z. B. 24 Stunden, ausgesetzt werden. Es tritt dieses Resultat auch dann ein, wenn hinreichende Luftmengen neben der Pilzflüssigkeit in dem Glasrohre vorhanden sind. Der Nachweis dieses Verhaltens wurde, wie weiter unten noch ausführlicher mitgetheilt werden wird, nicht allein durch die mikroskopische Untersuchung geliefert, welche das Aufhören der vorher vorhandenen Bewegungserscheinungen zu constatiren gestattet, sondern auch durch Impfversuche am Auge, welche nach dieser Behandlung der Monadinen vollständig erfolglos blieben.

Ich möchte mir bei dieser Gelegenheit eine Bemerkung über die verschiedenartigen Resultate erlauben, welche bezüglich der Einwirkung höherer Temperatur auf Schistomyceten gewonnen wurden. Man findet bekanntlich nicht selten die Angabe, dass erst 150° C. genügen, um die Keime zu tödten. In dieser Fassung angenommen würde eine derartige Erfahrung diese Organismen allen übrigen organisirten Wesen diametral gegenüber stellen und in denselben Regulationsvorrichtungen voraussetzen lassen, welche sie in den Stand setzen, ihre Eigenwärme um ca. 100° C. zu erniedrigen. Eine solche Annahme hat, namentlich bei so kleinen, also mit relativ zur Körpermasse sehr grosser Oberfläche versehenen Körpern jedenfalls eine grosse Wahrscheinlichkeit gegen sich, ebenso wie auch nicht angenommen werden kann, dass ihre Substanz andere Eigenschaften besitzt, als das Protoplasma aller übrigen Pflanzen und Thiere. Man sollte daher bei der Bestimmung der Maximaltemperatur, welche Organismen ertragen, sich über gewisse Versuchsbedingungen einigen.

Digitized by Google

Es ist nun allgemein angenommen, dass bei höheren Organismen höhere Temperaturen durch grössere Wärmeabgabe in Folge Verdunstens von Wasser an der Oberfläche ertragen werden. Je nachdem dieser, die Eigenwärme regulirende Vorgang in grösserem oder geringerem Umfange stattfindet, werden sehr verschiedene Temperaturen demselben Organismus Schaden bringen oder von demselben ertragen werden. Um zu übereinstimmenden Resultaten in dieser Frage zu gelangen, ist es deshalb absolut erforderlich, die Wasserverdunstung, soweit sie von äusseren Bedingungen abhängt, für jeden Versuch gleichmässig zu machen, was am leichtesten im abgeschlossenen Raum geschieht. Ich habe deshalb zugeschmolzene Glasröhren genommen, welche in genügend grossen, gleichmässig erwärmten, mit Luft, Wasser etc. gefüllten Räumen derjenigen Temperatur ausgesetzt werden, deren Wirksamkeit man zu ermitteln wünscht. Dadurch wird jedem Wärmeverlust, welcher durch die Verdunstung des Wassers hervorgebracht werden kann, vorgebeugt. Andererseits bliebe aber noch zu ermitteln, ob nicht die höhere Spannung der Luft in solchen Röhren einen schädlichen Einfluss ausübt, worüber mir Erfahrungen fehlen; indess möchte ich diesen Einfluss nicht hoch anschlagen, da in meinen Versuchen die Schistomyceten in einer incompressiblen Flüssigkeit eingeschlossen waren. Bis der Nachweis geführt ist, dass ein höherer Druck unter diesen Bedingungen die vitalen Verhältnisse der Schistomyceten stört, halte ich demnach die auf diese Weise gewonnenen Resultate für die richtigeren.

Es würde sich aus denselben ergeben, dass die Mikrosporinen mit einem relativ hohen Regulirungsvermögen für Wärme begabt sind, dessen maximale Wirksamkeit zu einer Erniedrigung der Eigenwärme von mindestens 25° C. führen würde, vorausgesetzt, dass auch das Bioplasma dieser Organismen bei 45° C. abstirbt; wogegen die Monadinen schon bei Temperaturen absterben, welche sich auch im normalen Säugethierorganismus vorfinden, indem nach seit langer Zeit und wiederholt von mir mit den besten, verglichenen Instrumenten festgestellten Temperaturen das Leber- und Milzgewebe eine Wärme von 40—41° C. zeigt, die Nieren gewöhnlich etwas weniger. Wir werden demnach schon voraussetzen können, dass die Monadinen viel beschränktere Lebensbedingungen im Organismus vorfinden, als die Mikrosporinen, was freilich durch das viel häufigere Vorkommen der ersteren ausserhalb des Organismus reichlich aufgewogen wird.

4) Die Arten, welche zu der Gattung der Monadinen gehören,

Digitized by Google

scheinen schon nach meinen bisherigen Erfahrungen, welche gewiss noch mannigfach ergänzt werden müssen, sehr zahlreich und von grosser Bedeutung für die pathologischen Processe zu sein. Es gehören hierher die Schistomyceten, welche ich bei croupöser Pneumonie, Meningitis cerebro-spinalis, bei zahlreichen acuten Entzündungen innerer Organe, namentlich bei acuter interstitieller Nephritis und Combinationen derselben mit secundärer Klappen- und Muskelaffection des Herzens (Endo- und Myocarditis monadina), ferner bei Rotz, sowie bei Erysipel, Scharlach und Morbillen gefunden habe. Näheres hierüber wird weiter unten mitgetheilt werden.

Es ergibt sich aus dieser Uebersicht, dass die Monadinen in viel geringerem Maasse als die Mikrosporinen zu Eiterung führen. Wenn Eiter gebildet wird, so findet dies entweder nur in späteren Perioden der Erkrankung, so bei der Lysis der Pneumonien statt, oder es bilden sich jene zähen, irrthümlich als schleimig bezeichneten Eitermassen, wie wir sie bei der Meningitis cerebro-spinalis und bei dem Rotz kennen, deren zellige Elemente gewöhnlich frühzeitig verfetten. Dagegen bilden sich in Folge monadistischer Infection gern schleichende, zu interstitieller Bindegewebsneubildung und Schrumpfung der Organe tendirende Entzündungen aus. Bei acuter Invasion innerer Organe treten in Folge mechanischer Circulationsstörung sehr häufig Blutextravasate auf, die aber stets capillärer Natur sind, und niemals kommt es hier, wie bei dem embolischen Vorkommen von Mikrosporinen, zur Bildung miliarer Abscesse.

Sehr wahrscheinlich gehören in diese Gruppe auch die rheumatischen Processe, über die ich keine neueren Erfahrungen besitze, und endlich habe ich neuerdings einen Fall von sehr schnell tödtlicher sog. Cholera nostras beobachtet, welcher ein eclatantes Beispiel dieser Affection darbietet und weiter unten ausführlicher mitgetheilt werden soll.

Was die acuten Exantheme betrifft, so scheinen nicht alle unter dieser Bezeichnung zusammengefassten Krankheitsprocesse in diese Gruppe zu gehören. Morbillen und Scarlatina liefern überaus charakteristische Befunde, bei denen die Erkrankung der Schleimhaut des Pharynx und der Respirationsapparate, die Haut- und bei der letzteren die Nierenaffection den vorher geschilderten biologischen Verhältnissen der Monadinen entsprechen. Die variolösen Erkrankungen dagegen scheinen eher den Mikrosporenaffectionen anzugehören und werden meine Befunde, welche ich an Kuhlymphe gewonnen habe, daher vorläufig dieser angereiht werden.

Was die anatomischen Befunde bei monadistischen Affectionen an-

Digitized by Google

geht, so sind dieselben, wenn man von exquisiten Fällen absieht, noch schwerer zu gewinnen, als bei den Mikrosporinen, indem so bedeutende Anhäufungen von Schistomyceten wie bei den letzteren bei jenen nur selten vorkommen. Ausserdem erschwert die grössere Zartheit der Monaden und Vibrionen ihre Auffindung in gehärteten Präparaten, so dass es hier zur Sicherstellung der Diagnose stets der Untersuchung frischer Objecte bedarf, bei welcher dann allerdings die lebhaften Bewegungserscheinungen, wenn sie vorhanden sind, sehr sichere Anhaltspunkte darbieten. Fehlen diese aber, wie es nicht selten der Fall ist, so kann erst durch künstliche Cultur und das Experiment der Nachweis geliefert werden.

§ 4. *Gibt es ausser den Mikrosporinen und Monadinen noch andere Gruppen oder Gattungen pathogener Schistomyceten?*

Sehr wahrscheinlich ist dieses der Fall, da gegenwärtig schon Formen bekannt sind, welche sich in keine der vorbenannten Gruppen einreihen lassen. Als Beispiel hierfür möchte ich die Bakteridien des Milzbrandes anführen, welche in Form unbeweglicher, oft sehr langer, selten aus mehreren Stücken bestehender Fäden, an der Impfstelle und im Blut, in der Mikrococcenform im Blut (Bollinger) gefunden wurden. Bis jetzt sind weder Colonien, noch Pilzrasen, noch auch bewegliche Formen beobachtet und ist es ebensowenig gelungen, in Culturen eine Weiterentwicklung zu beobachten. Es ist daher unsere Kenntniss von diesen Organismen nur eine unvollständige und können dieselben höchstens vorläufig, entsprechend ihrer häufigsten Erscheinungsweise als „fadenbildende" Formen bezeichnet werden.

Sehr nahe stehen denselben jedenfalls die von Buhl, Wagner u. A. beobachteten und neuerdings von Leube und W. Müller als Milzbrandaffectionen bezeichneten Mykosen des Darms und der mesenterialen Lymphapparate, doch ergeben sich anatomische und pathologische Verschiedenheiten, welche mir die Identificirung beider Formen als unstatthaft erscheinen lassen. Ein sehr charakteristischer derartiger Fall wird weiter unten mitgetheilt werden.

Für die pathologisch so wohl charakterisirte Gruppe der typhösen Krankheiten besitzen wir nur die schöne Beobachtung Obermeyer's der Recurrensspirillen, die seither so vielfach bestätigt ist, dass an ihrer Bedeutung für diesen Process kaum noch ein Zweifel erhoben werden kann, namentlich seitdem ausserhalb des Anfalls von Weigert auch die unbewegliche Form gefunden ist. Andererseits fehlen aber auch hier Culturen, welche die weiteren Entwicklungen und Lebens-

Digitized by Google

bedingungen dieser Schistomyceten zu erkennen gestattet hätten, so dass noch nicht einmal ihre Uebereinstimmung mit oder Verschiedenheit von den in der Mundhöhle vorkommenden Spirillen constatirt ist. Der schon früher erwähnte, von mir in Würzburg gemachte Befund eines brandigen Geschwürs der Wange bei einem Hunde, welches von Spirillen dicht besetzt war, legt die Vermuthung nahe, dass auch in dieser morphologischen Gruppe pathogenetisch sehr verschiedene Formen vorhanden sind.

Für die übrigen Typhusformen sind diese Fragen noch gar nicht in Angriff genommen. In Prag kamen im letzten Jahre wenig Fälle von Typhus abdominalis vor, dagegen wurde eine kleine Epidemie von Typhus exanthematicus beobachtet, welche zu Studien in dieser Richtung Veranlassung gab. Die Untersuchungen lieferten aber nur für den Darm ein positives Ergebniss, indem hier Formen von Schistomyceten gefunden wurden, welche in den Därmen anderer zu derselben Zeit verstorbener Personen nicht vorhanden waren. Ich werde die Befunde, welche von allen bisher mitgetheilten abweichen, später anführen. Die Culturen gaben bis jetzt keine reinen Resultate, wie ja überhaupt der Darminhalt als eines der ungünstigsten Objecte für Reinculturen bezeichnet werden muss, indem hier wohl in allen Fällen eine grössere Zahl verschiedener Pilzkeime vorhanden ist. Sollte indess jener Befund bei Typhus exanthematicus weitere Bestätigung finden und experimentelle Beweise dieselben ergänzen, so müssten Recurrens und Exanthematicus weiter voneinander getrennt werden, als dies bei ihrem räumlichen und zeitlichen Nebeneinandervorkommen von pathologischer Seite zu erwarten wäre. Hoffentlich werden die Typhusformen nunmehr, da die Methoden keine Schwierigkeiten darbieten, gründlicher als bisher erforscht werden, ein Desiderat, welches der treffliche, zu früh verstorbene Lindwurm schon seit langem lebhaft empfand, und dem ich die leider zu kurze Bekanntschaft dieses einsichtsvollen Pathologen verdankte. Das Bewusstsein der Unvollständigkeit unserer Erkenntniss ist freilich nur für wenige, bevorzugte Menschen ein unwiderstehlicher Antrieb zu weiterer Forschung.

Endlich sei noch erwähnt, dass auch die Syphilis, welche vor Allem wegen der enormen Reproductionsfähigkeit ihres specifischen Virus in den Kreis dieser Untersuchungen gezogen zu werden verdiente, in Culturen exstirpirter Theile Formen von Schistomyceten ergeben hat, welche, abweichend von allen bisher bekannten, voraussichtlich eine besondere Gruppe bilden werden; charakteristisch für dieselbe scheint nach den bisher vorliegenden Erfahrungen die

Digitized by Google

Bildung rundlicher und ovaler Colonien zu sein, welche aus ziemlich langen, geraden oder leicht spiraligen Fäden zusammengesetzt sind.

Es mögen diese vorläufigen Bemerkungen genügen, um zu zeigen, welche Fülle von Formen in dem mit Unrecht als einförmig bezeichneten Gebiet der Schistomyceten sich schon nach kurzdauernder Untersuchung ergeben hat. Die speciellen morphologischen und experimentellen Thatsachen werden weiterhin mitgetheilt werden.

VI. Beiträge zur speciellen Morphologie und Biologie der Schistomyceten.

Nachdem einmal, auf Grundlage der voranstehenden Mittheilungen wenigstens der Anfang einer systematischen Eintheilung des ganzen, grossen Entwicklungskreises der Schistomyceten gewonnen ist, lassen sich die einzelnen Befunde und ihre Beziehungen zu Krankheitsprocessen dem Verständniss näher bringen. Wir sehen, wie grosse Gruppen ähnlicher pathologischer Zustände durch verwandte Organismen hervorgerufen werden und wie die biologischen Verhältnisse der letzteren parallel gehen den symptomatischen Erscheinungen der ersteren. Wenn auch viele Seiten dieser Beziehungen noch unaufgeklärt sind, so ahnen wir doch hier den Zusammenhang zweier grossen Kreise von Naturerscheinungen. In den jetzt mitzutheilenden Einzelforschungen wird der unbefangene Kenner der neueren Untersuchungsmethoden die Fortschritte erkennen, welche dieselben gemacht haben, Fortschritte, welche eben allein die neu gewonnenen Thatsachen zu gewinnen ermöglichten. Für diejenigen aber, welche eigener Unfähigkeit zu feinerer mikroskopischer Untersuchung bewusst, mit frivolem Spott neue, ihnen freilich ewig verschlossene Gebiete betreten sehen, möge daran erinnert werden, dass das, was hier mitgetheilt werden soll, zum grossen Theil bereits zahlreichen, hervorragenden Forschern in Präparaten demonstrirt und von denselben als thatsächlich anerkannt ist. Ich nenne nur beispielsweise die Herren Virchow, Thiersch, Hueter und C. Schmidt, sowie viele Theilnehmer des letzten Chirurgencongresses und meine hiesigen Collegen, vor welchen ich Gelegenheit hatte, die ganze Frage in einer Reihe von Vorlesungen zu erörtern. In der That dürfte nur das letztere Mittel ausreichend sein, um demjenigen, welcher nicht selbst den Gegenstand bearbeiten kann, einen vollständigen Ueberblick über denselben zu verschaffen und die Mittel an die Hand zu geben, um das Für und Wider in der wichtigen

Digitized by Google

Angelegenheit ernsthaft zu erwägen. Ich erkläre nochmals, dass ich zu derartigen Vorträgen und Demonstrationen bereit bin, soweit es meine Amtspflichten gestatten.

In diesem Abschnitte werde ich zuerst von Mikrosporinenkrankheiten die Diphtherie behandeln; die ebenfalls hierher gehörige Mykose des Mundes soll in einem späteren Hefte besprochen werden; sodann lasse ich die mir bisher bekannt gewordenen monadistischen Erkrankungen folgen und schliesse mit einer kurzen Mittheilung der unvollständiger untersuchten Formen.

I. Microsporon diphthericum.

§ *1. Allgemeine Vorbemerkungen. Auswahl der Fälle.*

So viele Arbeiten sich mit der mikroskopischen Untersuchung der Diphtheritis beschäftigt haben, so wenig vollständig sind dennoch die betreffenden Vorkommnisse bekannt; doch kann uns dieses in keiner Weise Wunder nehmen, da ja bekanntlich selbst über die Definition der Diphtherie in gröberem Sinne die Meinungen gar sehr getheilt sind. Welche Verwirrung hat allein das Zusammenwerfen des Processes mit den croupösen Auflagerungen hervorgerufen, und wie ungleichartige Erfolge hat die Therapie bei dieser Angine couënneuse aufzuweisen. Während ursprünglich, schon seit Bretonneau, die Anwesenheit der Pseudomembran als das diagnostisch Entscheidende für die Schwere der Affection zu gelten hatte, waren es besonders die schärferen differentiell-diagnostischen Merkmale, die Virchow kennen lehrte, welche den Unterschied zwischen Croup und Diphtherie deutlicher in der Auffassung der Mediciner hervortreten liessen; ja die Reaction gegen die ursprüngliche Anschauung ging so weit, dass man sich nicht selten den Croup, die fibrinöse Exsudation, als ein einfaches Entzündungsproduct vorstellte, dessen Charakter entweder von der anatomischen Localität (Larynx, Trachea) oder von der Heftigkeit des Processes abhing. Auch in letzterem Fall dachte man eigentlich nicht an genetische, fundamentale, sondern nur an quantitative Unterschiede, eine verschiedene Intensität der Reize, während man bei der Diphtherie doch immer qualitative Verschiedenheiten, den virulenten Charakter des Processes im Sinne hatte. So schien Croup und Diphtherie nichts miteinander zu thun zu haben, ja die Anwesenheit des ersteren geradezu die Abwesenheit der letzteren zu versprechen.

Während diese Differenzen von den Praktikern in Bezug auf den Larynxcroup in den fünfziger Jahren dieses Jahrhunderts ohne

Digitized by Google

sonderliche Klärung der Ansichten ventilirt wurden und erst durch die Virchow'sche Anschauung einen etwas festeren Halt gewannen, tauchte am Anfang der sechsziger Jahre dieselbe Discussion gelegentlich der Diphtherie der Conjunctiva bulbi wieder auf. Auch da wurde der Process von Vielen als ein rein entzündlicher, in mechanischem Sinn gedeutet, so dass es der energischen Anstrengung Anderer, namentlich A. v. Gräfe's und Jul. Jacobson's, bedurfte, um den virulenten Charakter und damit die Identität auch dieser Affection mit der wahren Diphtherie hervorzuheben. Manche Ophthalmologen dagegen wollten sich dieser Meinung nicht anschliessen, weil oder eigentlich trotzdem die croupöse Ablagerung an diesem Orte relativ selten vorhanden ist.

Sehr schön hat in der neuesten Zeit diese, nun glücklich überwundenen Zweifel Oertel in seiner Darstellung der Diphtherie in Ziemssen's Handbuch der Pathologie zu lösen gewusst, indem er ganz einfach die reine, die croupöse und die brandige Form der Diphtherie unterscheidet. Es ist damit die Thatsache ausgedrückt, dass die diphtherische Erkrankung, an sich einheitlich gekennzeichnet durch ihren intensiven infectiösen Charakter, mit sehr verschiedenen Localerscheinungen einhergehen könne, unter denen aber auch, und nicht selten, die croupöse Exsudation vorhanden sein kann.

Die Idee der specifischen Infection gewann aber erst festen Boden, seitdem durch Hueter und Tommasi, sodann durch Oertel die parasitäre Natur des diphtherischen Virus festgestellt worden war. Man kann diesen Forschern vorhalten, dass sie nicht alle Phasen des Processes kennen gelehrt haben, was namentlich die Ersteren betreffen würde, die sich vorzugsweise mit dem Auftreten der von ihnen als Monaden bezeichneten Körper im Blut beschäftigt haben, — oder dass ihre Arbeiten nicht die volle Garantie eines reinen Impfmaterials darbieten, dass sehr wohl anstatt der gewünschten diphtherischen auch septische Infectionen stattgefunden haben mögen; nichtsdestoweniger wird man denselben nicht das Verdienst in Abrede stellen wollen, für diesen wichtigen pathologischen Process die parasitäre Frage in Fluss gebracht zu haben und der Idee des diphtherischen Virus eine sichere Basis gegeben zu haben.

Allein noch manche Lücke unseres Wissens in dieser Frage blieb auszufüllen übrig, wie gerade die neueste, vortreffliche Darstellung von Oertel beweist. Wenn Parasiten die Ursache der echten Diphtherie sind, so werden wir verlangen müssen, die Verbreitung derselben im erkrankten Organismus, die Verhältnisse an der Infectionsstelle, die Einwirkung der Parasiten auf tiefer gelegene

Digitized by Google

Organe klar gelegt zu sehen. Zwar könnte man annehmen, und Hueter und Tommasi scheinen dies vorausgesetzt zu haben, dass eigentliche Organveränderungen, welche von den Parasiten direct abhängen, nicht vorkommen, mit Ausnahme der parenchymatösen Degeneration der grossen Drüsen der Peritonealhöhle. Oertel dagegen fand in seinen Thierversuchen so zahlreiche derartige Veränderungen (Muskeln, Nieren u. s. w.), wie sie bei der auf natürlichem Wege entstandenen Diphtherie des Menschen noch gar nicht beobachtet waren. Andererseits kennen wir bei der letzteren schwere, namentlich hämorrhagische Veränderungen der nervösen Centraltheile, welche mikroskopisch noch durchaus nicht aufgeklärt sind.

Man darf sich also die Frage vorlegen, was von allen diesen an verschiedenen Objecten beobachteten Veränderungen zur Diphtherie gehört und, nach unserer Auffassung, Folge des specifischen parasitären Processes ist. Es lässt sich diese Frage nur auf demselben Wege lösen, auf welchem ich dieselbe glaube für die septischen Processe im Wesentlichen gelöst zu haben, indem man möglichst Schritt für Schritt die Wege des Parasiten im Organismus verfolgt.

Dass diese Aufgabe bei der Diphtherie sich nicht so schnell lösen lässt, wie bei der Sepsis, für welche der Krieg gewaltige Massen von Material auf einen Punkt zusammenhäufte, ist leicht ersichtlich. Wollen wir ein reines Bild des diphtherischen Parasiten gewinnen, so dürfen wir nicht solche Fälle verwerthen, welche irgend zweifelhafter Natur sind. Gar mancher Beleg bei septischen oder auch nicht septisch inficirten Verletzten wird als diphtherisch angesprochen und ich würde durchaus nicht erstaunen, wenn Jemand von einer gutartigen Diphtherie der Wunden spräche. Als wirklich brauchbar zur anatomischen Untersuchung, falls es sich um Feststellung fundamentaler Thatsachen handelt, kann ich nur solche Fälle zulassen, welche absolut frei von jeder Complication sind; zuvörderst müssen wir also überhaupt secundäre, traumatische oder scarlatinöse Fälle für diese Aufgabe ausschliessen und nur diejenigen verwerthen, in denen bei sonst gesunden Individuen unverletzte Schleimhäute der Sitz primärer Infection wurden.

Auch die sog. Diphtherien tiefer gelegener Schleimhäute, wie des Darms in der Dysenterie, können für diesen Zweck nicht dienen, da ihr pathologisches Verhalten durchweg verschieden von demjenigen der echten Diphtherie des Rachens und der Conj. bulbi ist. Die leichte Uebertragbarkeit von einem Individuum auf das andere, sowie von einem Organ auf das andere liefern ausser den grob anatomischen Veränderungen genügende Anhaltspunkte zur Beur-

Digitized by Google

theilung der Localaffection, während die Intensität des Fiebers und die bekannten nervösen Erscheinungen, namentlich die diphtherischen Lähmungen, die Allgemeininfection charakterisiren.

Solche Fälle aber sind selten genug und in derartigen Epidemien ist nicht immer die Gelegenheit geboten, alle diese einzelnen Erscheinungen in ihren verschiedenen Entwicklungsphasen anatomisch zu verfolgen. Ich habe wenigstens nicht diese Gunst des Schicksals erfahren und habe daher erst im Laufe von mehr als 10 Jahren eine hinreichende Anzahl von Thatsachen sammeln können, um einigermaassen diesen Anforderungen zu entsprechen.

§ 2. *Veränderungen an der primären Infectionsstelle.*

An abgeschabten oder abgerissenen Stücken der Membranen wird man selten alle Phasen der hier vorhandenen Pilzbildungen wahrnehmen können, indem es nicht leicht gelingt, auch in der croupösen Form am Anfange des Processes die Pseudomembran in toto abzulösen. Schon in meinem Handbuch der path. Anatomie (Bd. I. S. 139) habe ich angeführt, dass an der Zungenbasis die croupöse Neubildung fester adhärirt, indem „die fibrinös-zelligen Massen unter der oberen, noch im Zusammenhang bleibenden Epithelschicht" liegen. Es trifft hier für den reinen Croup ein Kennzeichen zu, welches im Allgemeinen der Diphtheritis zugeschrieben wird. Es wird daher die leichtere oder schwerere Ablösbarkeit der Membranen nicht mehr als genügendes Unterscheidungsmerkmal betrachtet werden können. Wenn ich andererseits damals die erste diphtheritische Auflagerung schon in ihren ersten Anfängen dadurch glaubte charakterisiren zu können, dass bei derselben „die ganze oberflächliche Schleimhautschicht nekrotisirt und einen weisslichen, den tieferen Theilen fest anhaftenden Schorf bildet", so muss ich dies jetzt, nachdem ich weitere eigene Erfahrungen gemacht habe, zurücknehmen. Auch hier tritt die Nekrose erst sehr viel später ein und es ist ein Irrthum, anzunehmen, dass die ersten Veränderungen in der Schleimhaut selbst vor sich gehen, wie gegenwärtig noch überall mit grosser Bestimmtheit nachgesprochen wird. Die Diphtheritis ist in ihrem ersten Beginn eine rein oberflächliche Pilzauflagerung, welcher aber sehr bald tiefere Veränderungen der obersten Schleimhautschichten nachfolgen.

Was die Natur der letzteren betrifft, so wird dieselbe wahrscheinlich nicht in allen Fällen dieselbe sein. An ausgeschnittenen Stücken der Conj. bulbi, welche ich am Ende der fünfziger oder Anfang der sechsziger Jahre von Jul. Jacobson erhielt, konnte

Digitized by Google

ich nichts als dichte, kleinzellige Infiltration entdecken, und ich bin auch jetzt der Ueberzeugung, dass bei denjenigen Fällen von Rachendiphtherie, in denen keine tiefere Localaffection der Allgemeinerkrankung vorhergeht, in denen man glaubt, die erstere übersehen zu haben, etwa wegen ihrer tiefen Lage im Nasenrachenraum, nicht selten überhaupt eine makroskopisch sichtbare Auflagerung fehlt, das Ganze unter dem Bilde eines Nasenrachenkatarrhs abläuft.

Es ist nun aber von höchster Wichtigkeit, solche Fälle genauer und frühzeitig genug zu untersuchen, in denen die bekannten weisslichen oder weissgelblichen Platten sich bilden, welche der Schleimhaut fest adhäriren und als oberflächliche Nekrose derselben gedeutet wurden. Einen solchen Fall will ich hier daher zunächst ausführlicher mittheilen.

Barbara N., 43 Jahr alt, Feilenhauersgattin. Obduction 28. II. 1875. Prot.-No. 236. Diphtheritis laryngis, haemorrhagiae piae matris et corticis cerebri (Metastases mycoticae).

Die Patientin war seit 4—5 Tagen krank, kam moribund in das k. k. allg. Krankenhaus, es fehlt daher eine genauere Anamnese, doch hatte der Arzt ausserhalb des Krankenhauses bereits die Diagnose auf Rachendiphtherie gestellt.

Sectionsbefund (von Dr. Soyka). Körper mittelgross, kräftig gebaut, Haut blass, das Gesicht stark cyanotisch.

Unterhautzellgewebe fettreich, Musculatur sehr gut entwickelt, dunkelbraunroth; Zwerchfell beiderseits am 5. Rippenknorpel.

Lungen retrahiren sich etwas, beiderseits frei.

Herzbeutel fettreich, enthält wenig klare und gelbliche Flüssigkeit.

Herz mittelgross, contrahirt, mässig fettumwachsen. Epicard zeigt kleine Ekchymosen. Venöse Ostien für 2 Finger durchgängig. Herzhöhlen enthalten meist dunkles, flüssiges Blut. Klappen schlussfähig. Das Endocard des linken Ventrikels, namentlich gegen die Spitze, von kleinen Hämorrhagien durchsetzt. Musculatur gut entwickelt, braunroth, ziemlich derb.

L. Lunge gross, Pleura glatt; auf dem Durchschnitt ist die Lunge lufthaltig, blutreich, nur wenig von feinschaumiger Flüssigkeit durchfeuchtet. R. Lunge zeigt dieselben Verhältnisse. Schleimhaut der Bronchen beiderseits blass, nicht geschwellt.

Die Zunge zeigt einen geringen gelblichen Belag. Die Schleimhaut der Zungenbasis, des Gaumens und des ganzen Rachens stark geröthet, die Follikel geschwellt. Nur auf der r. Tonsille ein festanhaftender graugelber Belag von etwa 2 Cm. in der Höhe und 1 Cm. in der Breite, dessen Ränder allmählich sich abflachend in die Schleimhautfläche überzugehen scheinen. Nur in der Mitte sieht die Oberfläche stellenweise etwas gelockert aus.

Kehlkopfschleimhaut etwas geröthet, diejenige der Trachea blass, mit Schaum bedeckt.

Die Baucheingeweide liegen regelmässig.

Digitized by Google

Die Milz ist 13 Cm. lang, 9 Cm. breit, die Kapsel gespannt, das Gewebe brüchig, braunroth, blut- und pulpareich.

L. Niere gross, Kapsel ziemlich leicht ablösbar, Oberfläche glatt, blutreich, bläulichroth. Die Corticalis breit, blutreich; die Pyramiden bläulichroth, Nierenbecken eng, etwas fetthaltig. R. Niere ebenso, nur an einer Stelle mehrere z. Th. confluirende Hämorrhagien.

Magen ziemlich leer, enthält etwas schleimige Masse, Schleimhaut blass.

Leber gross, Ueberzug glatt, am r. Lappen mit dem Zwerchfell verwachsen. Auf dem Durchschnitt blutreich, graubraun; Acini verwaschen; in der Gallenblase etwas dunkelgelbe, zähe Galle.

Harnblase zusammengezogen, Schleimhaut an der hinteren Fläche mit etwas stärker gefüllten Gefässen.

Vagina mässig weit, Schleimhaut faltig, blass. Uterus dick, derb, Schleimhaut etwas geschwellt, grauroth, Ovarien mässig gross, in dem einen ein älteres, im anderen ein ziemlich frisches Corp. luteum.

Schädeldach länglich oval, mittelgross, dick, diploëhaltig, von oben her abgeflacht.

Dura mater straff gespannt, ziemlich blutreich; im Sin. long. dunkles, flüssiges Blut. Innenfläche der D. m. glatt, stellenweise etwas blutig imbibirt.

Die inneren Meningen sind an der ganzen Oberfläche äusserst reich durchsetzt von capillären Hämorrhagien, die an den Seitenlappen zu grösseren dunkelrothen Flächen confluiren. Aehnliche reichliche cap. Hämorrhagien an der Hirnbasis, sowie an der Pia des Kleinhirns. An den von den Hämorrhagien freien Stellen zeigt die Pia besonders in der Tiefe der Furchen eine leicht gelbliche Färbung und Trübung.

Seitenventrikel mässig weit, enthalten etwas blutig tingirtes Serum; das Ependym, besonders der Corpora striata äusserst reichlich durchsetzt von kleinen punktförmigen Hämorrhagien, die nur selten miteinander zusammenfliessen. Hirnsubstanz teigig, auf den Schnittflächen ziemlich blutreich, wenig durchfeuchtet; zeigt in der Corticalis, unterhalb der Pia, stellenweise jedoch etwas tiefer eindringend zahllose capilläre Hamorrhagien. Die grauen Kerne des Mittelhirns sind ziemlich blutreich, jedoch frei von Hämorrhagien, der dritte Ventrikel eng, der vierte mässig weit; Ependym zart blass. Kleinhirn mässig blutreich, frei von Hämorrhagien, ebenso Pons und Medulla oblongata.

Von der Oberfläche der weisslichen Stelle an der r. Tonsille dem frischen Präparat entnommene Substanz zeigte nur spärlich Bakterien oder ungetheilte Pilzfäden von verschiedener Länge, dagegen zahlreiche Mikrococcenballen, von denen eine Anzahl eine intensiv gelbliche Färbung besass und hierdurch lebhaft an die im ersten Bande dieses Archivs geschilderten, in Diphtheritis-Culturen gefundenen Formen erinnerte (s. das. Taf. IV.). College Heine, dessen lebhafter Theilnahme an allen diesen Untersuchungen ich mich

Digitized by Google

zu erfreuen hatte, theilte mir mit, dass er bei seinen Untersuchungen von Rachendiphtherie im Leben ebenfalls mehrfach diese gelben Ballen gesehen habe. Ich möchte daher annehmen, dass dieselben einen wichtigen diagnostischen Befund darstellen, welcher vielleicht selbst in solchen Fällen verwerthet werden könnte, in denen noch keine schweren Allgemeinerscheinungen eingetreten sind. Hoffentlich wird eine Zeit kommen, in der ein zweckmässiges Schabinstrument zur Gewinnung solcher Proben in keinem Armamentarium des Arztes fehlt und diese schwierig erscheinende und doch so leichte mikroskopische Technik, welche zur Beurtheilung des Befundes erforderlich, jedem Mediciner eigen ist.

Weitere Einsicht in die Structurverhältnisse der erkrankten Stelle wurde an senkrechten Durchschnitten gewonnen, welche von dem sofort in starkem Alkohol erhärteten Präparat angefertigt wurden, zuerst ein solcher mit dem oben beschriebenen Doppelmesser, welcher schon sehr wesentliche Aufschlüsse ergab; sodann wurde ein Keil ausgeschnitten, der an der Oberfläche ca. 4 und 10 Mm. Seitenlänge hatte, in Paraffin eingeschmolzen und nun dünne Lamellen senkrecht zur Oberfläche geschnitten.*) Die Schnitte wurden dann entweder sofort oder nach vorhergehender Färbung mit verschiedenen Carminpräparaten (neutrales carmins. Ammoniak, Carmin-Indigo, pikrocarmins. Ammoniak) oder Hämatoxylin-Alaun in Glycerinleim eingeschmolzen. Von diesen Färbemitteln ergab nur das Pikro-Carmin und das Hämatoxylin gute Resultate, indem bei dem ersteren die Faserstoffmassen gegenüber den protoplasmatischen Theilen gelblich gefärbt wurden, das zweite die Pilze ebenso intensiv blau färbte, wie die Zellkerne.

Bei schwacher Vergrösserung unterscheidet man, namentlich schön an den Hämatoxylin-Präparaten, 3 Schichten: zunächst an der Oberfläche eine schmale blaue Zone, sodann eine sehr breite, ungefärbt bleibende Lage, und schliesslich wieder eine stark gefärbte Masse, welche, soweit der Schnitt reicht, eine gleichartige Beschaffenheit zeigt, nur nimmt die Färbung gegen die Tiefe hin ab. Die erste Lage besteht aus senkrecht zur Oberfläche gestellten Pilzfäden (Fig. 2. Taf. III. u. IV. *d*), die zweite der Hauptsache nach aus ziemlich

*) Hierzu bediene ich mich nicht selten mit Vortheil der Fixation der Paraffinklötze in einem kleinen amerikanischen Schraubstock, dessen Backen parallele Bewegung besitzen und durch einen Hebel (statt der Schraube) festgestellt werden, wodurch eine sehr feine Fühlung möglich ist. Ein um eine senkrechte Achse drehbarer Abschnitt eines Cylinders, welcher als Ansatzstück an eine Backe befestigt ist, gestattet die Fixation auch nicht parallelflächiger Stücke.

Digitized by Google

groben Faserstoffnetzen (ib. *a*), die dritte ist das von kleinzelligen Elementen durchsetzte Parenchym der Tonsille, dessen zellige Infiltration am stärksten an der Oberfläche entwickelt ist, gegen die Tiefe hin allmählich abnimmt.

Das oberflächliche Mycelium besteht aus nahezu gleichlangen Fäden, die ungetheilt und senkrecht zur Oberfläche gestellt sind. Die Länge derselben beträgt in maximo 40 μ, ihre Breite, ungefähr 0,4 μ, bleibt in der ganzen Länge die gleiche; die Fäden endigen am freien Ende quer abgestutzt. Im Innern ist keine weitere Structur wahrnehmbar und färbt sich die Substanz ganz gleichmässig mit Hämatoxylin-Alaun blau, Carmin wird weniger aufgenommen, als seitens des Zellprotoplasma.

Was die ursprüngliche Lagerung dieses Myceliums betrifft, so lässt sich aus der Anwesenheit von Epithelzellen in demselben schliessen, dass es an Stelle der ursprünglichen Epithelschicht sich befindet, indem von den cylindrischen Zellen der tieferen Epithelschicht nicht selten Gruppen in regelmässiger Nebeneinanderlagerung vorhanden sind, deren unterste, spitz zulaufende Enden an der inneren Seite der Mycelschicht liegen, während die Körper, parallel den Fäden gelagert, sich der Oberfläche der Schicht nähern (s. Fig. 2 *c*). Neben diesen wohlerhaltenen Zellen nimmt man noch freie Kerne wahr, welche in dem Niveau der Kerne jener liegen, wie es scheint an ihrer ursprünglichen Lagerungsstätte. Die Zellkörper sind hier wahrscheinlich durch die Action der Pilzfäden zerstört, während die Kerne länger Widerstand leisten. Es scheint demnach hier, ähnlich wie bei der Zahncaries nach den schönen Untersuchungen von Leber und Rottenstein, die protoplasmatische Substanz von den Pilzelementen zerstört oder aufgezehrt zu werden, indem diese sich an die Stelle derselben setzen.

Diese Zerstörung der Zellsubstanz durch die Pilzmycelien ist jedenfalls sehr bemerkenswerth und bietet ein charakteristisches Unterscheidungsmerkmal dieser Form gegenüber den im Uebrigen theilweise ähnlichen Leptothrixformen dar, welche letzteren auf dem Epithel, z. B. den fadenförmigen Papillen der Zunge sich festsetzen, aber ohne dasselbe zu zerstören. Nur beiläufig sei als weiteres Unterscheidungsmerkmal hervorgehoben, dass die Leptothrixfäden stets büschelförmig angeordnet sind und eine viel grössere Länge erreichen.

Eine grössere Aehnlichkeit besitzen diese diphtherischen Mycellager mit den fadenförmigen Pilzlagern, welche sich bisweilen bei septischen Processen entwickeln und von mir in meiner Arbeit über

Digitized by Google

die Schusswunden beschrieben und abgebildet wurden. Diese letzteren sind ebenfalls büschelförmig angeordnet und bilden an ihrer freien Oberfläche sehr umfangreiche Mikrococcuslager, was ich bei der Diphtherie nicht beobachtet habe. Die Zerstörung der Gewebe aber geht in beiden Fällen in gleicher Weise vor sich, nur kann das Microsporon septicum sich nicht auf Epithelflächen ansiedeln.

Die zweite Schicht der diphtheritischen Membran, welche ungefähr die 15—20fache Dicke des Mycellagers besitzt, höchstens also etwa einen Millimeter dick wird, besteht zum grössten Theil aus Faserstoffnetzen, die ziemlich gleichmässige grobe Maschen bilden. In Fig. 2. Taf. III. u. IV., welche einen mit Kalilauge behandelten, dem Spirituspräparat entnommenen Schnitt darstellt, sind die Fasern stark gequollen und haben ihre scharfen Contouren verloren; in Fig. 3 dagegen ist versucht, den eigenthümlichen Glanz des frischen Präparats darzustellen. Die Fäden selbst enthalten nirgend Zellreste, so dass nicht wohl an die von Wagner aufgestellte Deutung derselben als metamorphosirter Zellen zu denken ist, gegen welche auch die bedeutende Dicke der Schicht und die Anwesenheit von Zellen aus der tiefsten Epithelschicht an ihrer äusseren Oberfläche sprechen würde.

In der Faserstoffschicht finden sich nun aber andersartige Einschlüsse und zwar unterhalb des Pilzlagers Mikrococcenballen (Fig. 2*b*) und zunächst dem Gewebe Rundzellen, welche in einzelnen Gruppen verschieden tief in die Faserschicht eindringen. Die Grenze zwischen Parenchym und Faserstoffmasse bildet keine gerade Linie, indem das erstere gleichsam aufgefasert und unregelmässig gezackt erscheint; besonders diejenigen Stellen, an denen Gefässe vorhanden sind, springen stärker hervor und sind reichlicher von Rundzellen besetzt; von solchen Stellen aus dringen Züge von Rundzellen in die Faserstoffmasse ein, so dass wohl eine Einwanderung der zelligen Elemente in die letztere angenommen werden muss. Auch die Mikrococcenballen finden sich in sehr verschiedener Mächtigkeit in der äusseren Schicht der Faserstoffmasse und zwar in einzelnen kugligen Massen, oder gleichmässig die Hohlräume zwischen den Fasern erfüllend (Fig. 3). Die mächtigeren Anhäufungen finden sich gegen das Centrum der ganzen Pseudomembran hin, woselbst stellenweise schon die oberflächlichen Mycelien fehlen, während dieselben in den peripheren Theilen, denen z. B. Fig. 2 entnommen ist, in vollständig gleichförmiger Weise die Fläche überziehen.

Es muss daher angenommen werden, dass die Pilzlager in der Oberfläche sich zuerst bilden und von hier aus erst allmählich ein

Digitized by Google

Eindringen der Mikrococcen in die Tiefe stattfindet. Höchst wahrscheinlich bildet sich auch das Faserstofflager erst während der Entwicklung des Mycels innerhalb der Epithelschicht.

Die dichte zellige Infiltration des Parenchyms unterscheidet sich nicht von den gewöhnlichen entzündlichen Veränderungen und ist es innerhalb dieser Zone in unsern Präparaten nicht möglich, Mikrococcen oder Pilzfäden nachzuweisen. Nur die Durchschnitte der Schleimcrypten enthalten von den ersteren ziemlich spärliche Massen, in unregelmässiger Anordnung. Ebensowenig haben sich im Inhalt der Blutgefässe und in den benachbarten Muskeln Pilzelemente nachweisen lassen. Es ist daher anzunehmen, dass ein directes Eindringen der Pilzfäden in Blutgefässe nicht stattfindet, sondern dass es kleine, wahrscheinlich bewegliche Elemente sein werden, welche, indem sie in die Blutbahn eindringen, die später zu beschreibenden secundären Veränderungen hervorbringen. —

Etwas abweichend gestaltet sich die Vertheilung der Schistomyceten an der Oberfläche des Auges. Hier bietet die Cornea mit ihren engen, von protoplasmatischen Massen erfüllten Kanälen eine günstige Gelegenheit zur Anhäufung grösserer Pilzmassen dar. Indem, wie neuerdings Leber gezeigt hat, der Austausch von Flüssigkeiten in diesem Gewebe äusserst langsam vor sich geht und ausschliesslich durch die dichte Intercellularschicht vermittelt wird, lässt sich erwarten, dass Spaltpilze, welche sich vorzugsweise im Protoplasma ansiedeln und dasselbe aufzehren, hier eine sehr geeignete Stätte finden werden, um zu massenhafterer Entwicklung zu gelangen, und zwar wird dies nur bei solchen Arten geschehen können, welche eine sehr geringe Menge von Sauerstoff zu ihrer Entwicklung bedürfen. Wir werden in der That weiterhin sehen, dass die Monadinen sich ganz anders gegenüber dem Cornealgewebe verhalten.

Ich habe Gelegenheit gehabt, die diphtheritische Cornealaffection schon im Jahre 1865 zu studiren, an Präparaten, welche ich aus der Gräfe'schen Augenheilanstalt erhielt; ein Theil der Patienten war an weitvorgeschrittener diphtheritischer Panophthalmitis zu Grunde gegangen und habe ich die Befunde in Virchow's Archiv Bd. 25 mitgetheilt. In einem Fall war der Tod erfolgt, bevor eine Zerstörung der Hornhaut eingetreten war. Die letztere war in ihrer ganzen Ausdehnung stark getrübt, im Centrum zeigte sie eine flache rundliche Ulceration, deren Grund eine leicht bräunliche Färbung darbot. Es wurden sogleich von dem frischen Präparat eine Anzahl senkrechter Durchschnitte angefertigt, von denen ich noch 2 Objecte,

Digitized by Google

die damals in Glycerin eingelegt wurden, aufbewahre. Nach einem derselben ist die Zeichnung Figur 1. Taf. III. u. IV. angefertigt.

Das Geschwür ist mit zerfallenen Zellmassen bedeckt, unterhalb desselben bis zur Membr. Descemetii findet sich eine Veränderung, welche in Figur 1 dargestellt ist. An Stelle der im Querschnitt schmalen Hornhautlücken finden sich breite Züge einer bräunlichen Masse, welche kurze und plumpe Ausläufer in spärlicher Anzahl aussenden, namentlich an solchen Stellen, welche stärkere Anschwellungen besitzen, den Orten, an denen ursprünglich Hornhautzellen lagen. Schrägschnitte anderer erweiterter Ausläufer finden sich in den hell gebliebenen Zonen von Zwischensubstanz, welche die Körnchenzüge trennen. Diese letzteren bestehen aus sehr kleinen, aber gleichmässig grossen Körperchen, welche da, wo sie in grösserer Menge beisammen liegen, ein bräunliches Aussehen besitzen (*dd*). Die M. Descemetii (*b*) ist vollkommen unverändert, die vordere Augenkammer enthält Detritusmassen (*a*), in denen Zellen oder Mikrococcen nicht zu unterscheiden sind. Von den Hornhautzellen ist in dieser Partie keine Spur mehr vorhanden.

In der Umgebung dieser centralen Veränderung schliesst sich an dieselbe eine hochgradige und dichte Erfüllung der Hornhautkanälchen mit Rundzellen an, doch sind hier die Lücken keineswegs so bedeutend erweitert, wie im Centrum.

Schon bei der ersten Untersuchung dieser Präparate, vor nunmehr 10 Jahren, war es mir in Folge der besonderen Beschaffenheit der Inhaltsmassen und der enormen Erweiterung der Hornhautlücken in der centralen Partie deutlich, dass es sich hier unmöglich um eine weitere Entwicklung desselben entzündlichen Processes handeln könne, welcher in der Umgebung dieser Stelle vorhanden war; ja die dichtgedrängten, ebenfalls schon zerfallenden Protoplasmamassen in der peripheren Zone liessen, indem sie von verschieden grossen Fetttröpfchen durchsetzt waren, so recht deutlich ihre Herkunft und die Verschiedenheit der Ausfüllungsmassen der centralen Kanäle erkennen.

Ich wagte damals keine bestimmte Ansicht über die Natur der bräunlichen Körnermassen mir zu bilden und bemerkte erst im folgenden Jahre eine Veränderung an denselben, welche mir ihre Bedeutung als Organismen näher brachte.

Als ich bei Gelegenheit meiner ersten Vorlesungen in Bern über Diphtheritis zu sprechen hatte und diese Präparate durchmusterte, bemerkte ich zu meinem Erstaunen, dass an einzelnen Stellen der bräunlichen Körnermassen kurze, ungetheilte Fäden aus denselben

Digitized by Google

hervorgewachsen waren. Da ich die Objecte sehr genau kannte, so war eine Täuschung unmöglich und legte diese Beobachtung mir sofort die Nothwendigkeit auf, die Möglichkeit, dass es sich hier um Organismen handle, weiter in Erwägung zu ziehen.

Sogleich gewann auch die enorme Dilatation der Kanäle für mich eine Bedeutung, welche ich derselben früher nicht beigelegt hatte.

Die Fäden entwickelten sich übrigens nicht weiter, sondern zerfielen zu Körnchen oder Mikrococcen, welche von den übrigen Massen nicht mehr zu unterscheiden waren.

Von dieser Beobachtung ausgehend, habe ich von dieser Zeit an mit Bewusstsein Thatsachen gesucht, welche die parasitäre Natur der Infectionskrankheiten zu beweisen im Stande wären; dass ich dieselben erst nach zwei- bis dreijährigem Suchen wirklich glaubte gefunden zu haben, mag ein Zeugniss dafür ablegen, dass diese ganze Angelegenheit mit der ihr gebührenden Vorsicht behandelt wurde. Auch wäre ich wohl nicht, ohne die umfassenden Erfahrungen des Jahres 1870 über die septischen Processe, zu ganz bestimmter Ueberzeugung gelangt.

§ 3. *Secundäre Veränderungen bei Diphtherie.*

Gehen wir nun zu den Veränderungen der tiefer gelegenen Organe bei Diphtherie über, so zeigt sich gegenüber den septischen Processen der nicht genug zu betonende Unterschied, dass es hier zu eitrigen Metastasen nicht kommt, es müsste denn eine Combination beider Processe bestehen, Fälle, die indess bis jetzt nicht genügend nachgewiesen sind.

Croupöse Neubildungen habe ich schon früher bei der diphtheritischen Panophthalmitis nachgewiesen, als fibrinöse Iridocyclitis, bei welcher die der Sclera angrenzenden Lagen des Ciliarringes von fibrinösen Gerinnseln durchsetzt sind. Auch nachdem ich neuerdings diese Präparate, z. Th. nach Behandlung mit Kalilauge, wiederum untersucht habe, vermochte ich in diesen Stellen keine grösseren Anhäufungen von Schistomyceten aufzufinden. Zwischen den heller werdenden, nicht mehr vollständig aufquellenden Fibrinfäden finden sich nur spärliche freie Körnchen, deren Natur als Mikrococcen natürlich nicht festzustellen ist.

Sehr überraschende, positive Resultate ergab dagegen die Untersuchung des Gehirns in dem oben angeführten Fall von Rachendiphtherie mit Hämorrhagien der Pia mater. Hier zeigte sich, an dem sofort nach der Section untersuchten und dann in Spiritus eingelegten Organ, dass zahlreiche Gefässe der Hirnrinde, stellenweise

Digitized by Google

auch der weissen Substanz höchst auffallende Veränderungen darbieten, deren Beginn in Fig. 4. Taf. III. u. IV. dargestellt ist.

Man sieht daselbst eine Capillarverzweigung (*a*), deren einzelne Aeste von einem dichten Mantel starrer, 6—10 μ langer Stäbchen eingehüllt ist (*c*). Das Lumen der Gefässe ist frei und enthält nur wenige rothe und weisse Blutkörperchen, ausserdem erkennt man deutlich den Contur der Gefässwand, mit länglichen Kernen (*b*).

Nach aussen hin, gegen die Hirnsubstanz sieht man zwar keine scharfe Grenzlinie als optisches Bild einer Membran, dagegen legen sich hier die Stäbchen, welche sich im Allgemeinen der Längsachse des Gefässes gleich gerichtet unter sehr spitzen Winkeln kreuzen, zu geraden Linien zusammen, welche dem innern Contur der Gefässwand parallel verlaufen; es kann darum nicht zweifelhaft sein, dass die Stäbchen in diesen Fällen die perivasculären Räume erfüllen.

An anderen Stellen ist das Bild verändert. Schon bei schwächerer Vergrösserung nimmt man in den oberflächlichen Schichten des Gehirns relativ grosse, die Gefässdurchmesser um das 3—4fache übertreffende helle Lücken wahr, welche in ihrem Contur oder etwas seitlich einen gewöhnlich collabirten, hier und da aber auch mit Blutkörperchen erfüllten Gefässdurchschnitt zeigen, welcher von dichten Massen längerer, vielfach durcheinander gefilzter Fäden umgeben ist.

Nach aussen fehlt diesen Pilzmassen die scharfe Begrenzung und erstrecken sich dieselben vereinzelt in die umgebende helle Zone hinein, welche wie ein weiter Mantel das Gefäss umgibt und so nach der Schnittrichtung bald länglich-oval, bald rund erscheint. Innerhalb der letzteren sind die Elemente der Hirnsubstanz verschwunden und durch eine Flüssigkeit ersetzt, welche nur von spärlichen Fäden durchzogen ist und einzelne Rundzellen enthält. Da die Grenzen der Hirnsubstanz nirgend scharf, lineär sind, auch keine Verdrängung derselben wahrzunehmen ist, so kann man diese Lücken nicht als erweiterte perivasculäre Hohlräume auffassen, sondern muss annehmen, dass sie durch eine von der Weiterentwicklung der Pilzfäden abhängende locale Erweichung bedingt wird. Weiterhin findet man dann zahlreichere Rundzellen in diesen Erweichungsherden, endlich Hämorrhagien und Faserstoffgerinnsel. Die Hohlräume der Pia mater sind ebenfalls durch Faserstoffgerinnsel, welche dichtgedrängte rothe Blutkörperchen einschliessen, enorm dilatirt. Erst nach Auflösung dieser Massen entdeckt man auch hier, in ähnlicher Lagerung um die Gefässe, aber noch in weiterer Verbreitung als in der Gehirnsubstanz, dichte Lager von Pilzfäden. In allen hämor-

Digitized by Google

rhagischen Stellen der Pia mater, sowohl in den oberflächlichen Lagen, wie in ihren Einsenkungen zwischen die Gyri ist der Process demnach am weitesten vorgeschritten, auf die Hirnsubstanz selbst nur an einer geringeren Anzahl von Stellen vorgedrungen und hier auch weniger weit entwickelt. Während dort fast continuirliche hämorrhagische Einlagerungen vorhanden sind, finden sich hier nur kleine, rundliche Hämorrhagien, die meist gruppenweise zusammengeordnet sind. Achtet man bei der Untersuchung nicht auf diese Zeichen tieferer Veränderung, so kann es sehr wohl vorkommen, dass man die zuerst beschriebenen Anfänge des Processes gar nicht auffindet.

Es ist ausserdem noch eine zweite Art der Verbreitung der Pilzfäden zu erwähnen, welche ausschliesslich in der obersten, der Pia zunächst liegenden Schicht der Hirnrinde vorkommt, nämlich eine, wenn ich so sagen soll, diffuse Durchsetzung der letzteren von Pilzfäden, welche gewöhnlich sehr lang sind; an diesen Stellen fehlt jede Veränderung der Hirnsubstanz und halte ich deshalb dieses Vorkommniss für entstanden durch postmortales Weiterwachsen der Fäden. Dass ein solches stattfindet, habe ich, wie sich aus dem Folgenden ergibt, durch directe Beobachtung festgestellt. Damit ist aber auch die parasitäre Natur der Fäden festgestellt.

Ich stelle mir nun den ganzen Vorgang folgendermaassen vor: Von den oberflächlichen Luft-Mycelien der Tonsille dringen Mikrococcenmassen zuerst in die Faserstofflagen, dann in die Blutbahnen ein, circuliren mit dem Blut, wie dies Hueter und Tommasi ermittelt haben, und setzen sich nun an besonders günstigen Localitäten an der Gefässwand fest, durchdringen dieselbe und entwickeln sich in den perivasculären Räumen des Gehirns und der Hohlräume der Pia zu Pilzfäden, welche, indem sie sehr schnell heranwachsen, theils Erweichungen der Hirnsubstanz und entzündliche Veränderungen, theils durch Compression der Blutgefässe Hämorrhagien hervorrufen.

Nachträglich will ich noch erwähnen, dass, da in dem vorliegenden Fall die Muskeln, auch des Pharynx, soweit untersucht wurde, frei waren, ich mich der Meinung derjenigen anschliesse, welche der diphtherischen Lähmung, wenigstens grösstentheils, einen centralen Ursprung zuschreiben.

Auch in den übrigen Organen habe ich keine umfangreicheren Pilzmetastasen gefunden, dagegen die bekannten Degenerationen der Niere und Leber, Milzschwellungen, wie sie den acuten Infectionskrankheiten überhaupt eigenthümlich sind. Es findet demnach sehr

Digitized by Google

viel seltener bei dieser Affection, als bei den septischen Processen, die Bildung secundärer Affectionen statt, die Gefahr des Processes beruht nur auf der massenhaften Einwanderung von Mikrococcen in das Blut, sowie auf der, in ihren geringeren Graden gewiss nicht so seltenen Pilzentwicklung in den nervösen Centraltheilen.

Zum Beweise, dass der hier angeführte Befund kein vereinzelt dastehender, mag ein zweiter Fall kurz mitgetheilt werden, welcher während meiner Abwesenheit von Prof. Eppinger, dem 1. Assistenten des Instituts, beobachtet wurde und übereinstimmende Resultate lieferte:

Hromada, Adolf, 7 Monate alt, Findling. Prot.-No. 430. 9. April 1875. Diphtheria laryngo-pharyngea primaria. Haemorrhagiae renum.

Das Kind, welches in die sog. äussere Pflege gegeben war, hatte während der letzten 8 Tage Schling- und Athembeschwerden dargeboten. Nachdem dieselben sich bedeutend gesteigert hatten, wurde es in das Findelhaus restituirt, woselbst es einige Stunden nach seiner Aufnahme unter Erstickungserscheinungen zu Grunde ging. Bei der Section fand E. die ganze hintere Pharynxwand, namentlich die r. Tonsille und ihre Umgebung in einen derben, trockenen, graulich gelben Schorf verwandelt, unter welchem das Gewebe kolossal geschwellt und sehr blutreich erschien. Geringere Verschorfung an den Epiglottisrändern und im Larynx selbst, ausserdem bedeutendes Oedem der Lig. ary-epiglottica, mässiges Emphysem und starkes Oedem der Lunge, Bronchialkatarrh, auffallende Blässe des Gehirns, endlich punktförmige Hämorrhagien beider Nieren. Sonst nirgend etwas Besonderes.

An der Oberfläche finden sich stellenweise, wie ich mich an den Präparaten Eppinger's selbst überzeugt habe, dieselben Mycelien wie in S.-No. 236, daneben umfangreiche Mikrococcenballen, theils an der Oberfläche, theils in breiten Zügen zwischen die Bindegewebslamellen und die Schleimdrüsen eindringend. In den Nieren konnte E. erst nach längerem Suchen in einzelnen Müller'schen Kapseln um die Knäuel herum Gruppen von evidenten Bakterien demonstriren. Die Befunde wurden von Eppinger im Verein deutscher Aerzte vorgetragen und demonstrirt.

Soweit die Untersuchung verfolgt ist, scheint demnach dieser Fall zu der nicht croupösen Form der Diphtherie zu gehören, doch theilte mir Eppinger mit, dass er zwischen den Bindegewebsmassen stellenweise Anhäufungen von Fibrinfäden gefunden habe, es scheint demnach auch hier, wie bei der diphtheritischen Panophthalmitis eine Fibrinabscheidung innerhalb der Parenchyme vorzukommen.

§ 4 Culturversuche mit Microsporon diphth. Uebertragung desselben auf Thiere.

Dass die in den vorstehenden Paragraphen geschilderten Schistomyceten Eigenthümlichkeiten genug darbieten, welche sowohl

Digitized by Google

wesentliche Unterschiede von den septischen Formen darstellen, als auch in genauestem Zusammenhange mit den Erscheinungen des Krankheitsprocesses stehen, in welchem sie gefunden wurden, das geht aus dem Mitgetheilten so unmittelbar hervor, dass es wohl nicht nöthig ist, darüber weitere Worte zu verlieren. Dennoch schien es mir wünschenswerth, directe unumstössliche Beweise dafür zu finden, dass es sich hier wirklich um Organismen handelt, welche dem menschlichen und thierischen Körper fremd sind und auch in ihrer weiteren Entwicklung sich von den bisher bekannten Formen deutlich unterscheiden lassen.

Die erste Frage liess sich durch die directe und continuirliche Beobachtung in Objectträgerculturen lösen. Zu dem Zwecke wurden am Tage der Section (No. 236) feinste Schnitte der Hirnrinde im frischen Zustande in der oben geschilderten Weise mit Taubeneierweiss eingeschlossen. Es wurde sodann ein dem oben beschriebenen ähnlicher Herd, der sich am Rande eines Schnittes befand, unter dem Mikroskop eingestellt. Am nächsten Morgen, ungefähr 20 Stunden nach der Implantation, hatten die vorher kurzen Fäden sich bedeutend verlängert und ragten nun an einzelnen Stellen über den Rand des Objects hervor. Um 10 h. 30 m. wurde ein solcher Faden, welcher besonders günstig lag, gezeichnet und sein, jetzt abgerundetes Ende genau auf einen Theilstrich des Ocularmikrometers eingestellt; zwei rothe Blutkörperchen liegen in der Nähe der Austrittsstelle aus der Gehirnsubstanz zu jeder Seite desselben. Der Querdurchmesser des Fadens betrug etwa 0,8 μ; der letztere war etwas gekrümmt, die Convexität gegen das Fenster gekehrt. Um 2 h. 30 m., 4 Stunden nach dem Anfang der Beobachtung, ist die Spitze um 15 Theilstriche weiter nach links gerückt, d. i., da mit Syst. Seib. N. VIII. beobachtet wurde, um c. 13 μ. Gleichzeitig ist die Spitze weiter gegen den Beobachter verschoben, stärker kolbig angeschwollen und nach oben gegen das Fenster zu gekrümmt. Die Verlängerung des Fadens ist aber eine sehr viel bedeutendere, als der Verschiebung der Spitze entsprechen würde; die Krümmungen desselben haben sich nach beiden Seiten hin vergrössert; eine sorgfältige Ausmessung ergibt, dass die Gesammtlänge des Fadens nun 90 Theilstrichen entspricht. Die Basis desselben, der Rand des Hirnstücks und die beiden Blutkörperchen haben ihre gegenseitige Stellung nicht verändert, doch wird eines der letzteren jetzt von den Fäden gekreuzt. Die Verlängerung des ganzen Fadens beträgt demnach in 4 Stunden 50 Theilstriche oder 43 μ, während die anfängliche Länge 40 Theilstr. = 34,4 μ betrug, das Verhältniss beider Längen ist wie 1 : 2,25.

Digitized by Google

Fügen wir noch hinzu, dass in diesem und anderen ähnlichen Präparaten diese Fäden ganz ausschliesslich aus den Herden des Hirnschnittchens hervorwuchsen und andere Körper nirgends in denselben entstanden, so dürfte wohl kein Einwand mehr gegen die pilzliche Natur der im Hirn gefundenen Fäden zu erheben sein.

Im weiteren Verlauf, bei einzelnen Fäden schon am folgenden Tage (2. März 9 h. 30 m.), schnürten sich die kolbig angeschwollenen Enden als kuglige Massen ab, blieben aber noch mit dem Faden im Zusammenhang, sodann trat eine Einschnürung des letzteren in einer etwas grösseren Entfernung von der Spitze auf, es entstanden stäbchenartige Theilstücke, die dann späterhin weiter zu kugligen Körpern zerfielen. Endlich fanden sich nur noch Mikrococcenketten, deren einzelne Elemente die Breite der Fäden, gegen 1 μ besassen, demnach grösser waren als die Mikrococcen des Tonsillenbelags. Da sich diese Bildungen lange Zeit unverändert erhalten und entwicklungsfähig bleiben, so kann man sie als Dauersporen bezeichnen.

Ich besass derartige Dauersporen in einer zugeschmolzenen Glaskammer (K. 6), welche aus der Würzburger Zeit herstammte und am 29. December 1872 gefüllt war. In Fig. 5. Taf. III. u. IV. sind Ketten und vereinzelte Dauersporen aus diesem Präparat abgebildet, neben demselben eine Anzahl der früher beschriebenen spiessigen Krystalle, welche in den Leimculturen der Schistomyceten entstehen.

Von diesen, sowie von dem frischen Präparat vom 28. Februar 1875 werden weitere Cultur- und Impfversuche unternommen, welche hier noch angeführt werden sollen.

Da am Sectionstage des letzterwähnten Falles von den offenen Culturapparaten nur die ersten 4, zu Vorversuchen bestimmten, zur Disposition standen, wurden zwei von diesen (mit No. III. und IV. bezeichnet), sorgfältigst gereinigt, sodann durch den Dampfstrahl desinficirt, ca. 30 C.-C. Wasser in die Schälchen destillirt, ebensoviel 1proc. Lösung von phosphorsaurem Kali in No. III., von phosphors. Natron in No. IV. gebracht, etwas alte, im zugeschmolzenen Glasrohr aufbewahrte Hausenblasegallerte zugesetzt, dann nochmals durch den Dampfstrahl erhitzt und mit Salicylwatte, die vorher auf 110° C. erwärmt war, der Verschluss hergestellt. Nach der Abkühlung der Apparate wurde in jeden derselben in der früher beschriebenen Weise ein kleines Stückchen der Hirnrinde von Fall 236 eingeführt. Da die Gallerte in zu geringer Menge vorhanden war, erstarrte die Flüssigkeit nicht, die Hirnstückchen sanken zu Boden.

Beide verhalten sich nun auffallend verschieden, das in der

Digitized by Google

Natronlösung (No. IV.) enthaltene quoll auf und es trübte sich die Flüssigkeit rasch und gleichmässig, während No. III. klar blieb und das in derselben enthaltene Hirnstückchen schrumpfte. Es äusserte sich hier die schon von Billroth (Coccobacteria) bemerkte schädliche Wirkung der Kalisalze auf die Entwicklung der Schistomyceten bei der geringen Concentration von 1—2 p. M. Wir werden aber weiterhin sehen, dass diese schädliche Wirkung nur unter gewissen Bedingungen sich geltend macht.

Am 28. März, also 4 Wochen nach der Implantation, während welcher Zeit keine Veränderung in den Culturapparaten eingetreten war, wurde etwas Inhalt aus No. IV. mit einem Glasrohr entnommen, durch feinstgeriebenes Glaspulver, welches in einer Glasröhre eine etwa zollhohe Schicht bildete*), ohne Anwendung stärkeren Druckes filtrirt; die ersten abfliessenden Tropfen einer Taube in beide vordere Augenkammern injicirt, einer anderen in gleicher Weise einige Tropfen von der unfiltrirten Flüssigkeit. Die Flüssigkeit schien nicht vollständig von den körperlichen Theilen frei geworden zu sein, denn es fanden sich in der weiter abfliessenden Flüssigkeit sehr vereinzelte, äusserst blasse Körnchen, während die nicht filtrirte Flüssigkeit eine kolossale Menge stark lichtbrechender und z. Th. beweglicher Körnchen enthielt.

Die mit der filtrirten Flüssigkeit inficirte Taube wurde am folgenden Tage (29. März) in ihrem Käfig todt gefunden und zeigte leichte Trübung der Cornea und des Kammerwassers und sehr bedeutende hämorrhagische Schwellung der Conjunctiva und der Augenlider, stärker rechts als links. Im Blut und den Augenflüssigkeiten fanden sich eine grosse Menge kleiner beweglicher Körperchen, auf die weiter unten zurückgekommen werden wird.

Das Gewicht dieses Thieres betrug vor der Operation 315 Grm., die Anal-Temperatur am Abend des Operationstages: 41° C.

---

*) Aus sehr vielen Materialien, die ich zu diesem Zwecke versucht habe, scheint mir das Glaspulver am zweckmässigsten zu sein, wenn man nur die ersten durchgehenden Tropfen nimmt und die Anwendung grösserer Druckdifferenzen vermeidet. Elfenbein, Holz, Marmor, Serpentin waren zu dicht, Platinmoor zu grobkörnig. Am bequemsten ist die Anwendung eines U-Rohres mit verschieden langen Schenkeln; in den längeren kommt die zu filtrirende Flüssigkeit, in den kürzeren kann man mit einer Pravazspritze eingehen, um die ersten Tropfen zu gewinnen. Die Flüssigkeit darf selbstverständlich nicht zu zähe sein. Für weitere Versuche wird sich nach den Erfahrungen von L. Bucholtz (dies. Arch. Bd. IV. S. 164) die Abkühlung der zu filtrirenden Flüssigkeiten auf etwa 4° empfehlen.

Digitized by Google

Die zweite Taube, welche die nicht*) filtrirte Flüssigkeit erhielt, blieb längere Zeit am Leben und zeigte folgendes Verhalten:

Datum.	Temperatur: Morgens.	Abends.	Körpergewicht: Morgens.	Abends.
28. März	—	39,7	—	300
29. „	40,6	40,9	290	285
30. „	41,4	41,3	278	275
31. „	41,5	41,6	265	262
1. April	41,7	41,6	264	256
2. „	41,4	41,2	253	—
3. „	41,0	—	231	230
4. „	40,9	41,0	228	220
5. „	40,5	40,8	215	210
6. „	40,4	—	208	—
7. „	40,6	—	193	—
8. „	39,9	—	182	—
9. „	39,8	—	167	—
10. „	gestorben.			

Am 3. April war das r. Auge ausgeflossen, die Linse prolabirt. Links Panophthalmitis, die nicht zur Perforation führt. Die mikroskopische Untersuchung des Blutes zeigte dasselbe frei von fremden Organismen.

Der Rest der dem C.-A. IV. entnommenen Flüssigkeit wurde in einem Capillarrohr eingeschmolzen, dasselbe senkrecht aufgestellt und nach 24 Stunden damit die Culturapparate No. 21 und 22 inficirt. Dieselben waren am 6. März mit Hausenblasengallerte beschickt, welcher am 15. März etwas weinsaures Natron in 1proc. Lösung zugesetzt wurde; es war in denselben niemals eine Trübung des Inhalts eingetreten. Das Glasrohr mit der Impfflüssigkeit wurde in der Mitte vermittelst einer Scheere getheilt, das obere Ende kam in No. 22, das untere in No. 21, um zu ermitteln, ob vielleicht durch Senkung sich eine Trennung der Körperchen erzielen lasse. Indess begann die makroskopisch sichtbare Vegetation der Schistomyceten bei beiden am 4. April, also am 6. Tage nach der Implantation und schien nur dieselbe in No. 21 am Anfang etwas schneller zu geschehen, doch glich sich später dieser Unterschied aus. Es ist also auf diese Weise eine Trennung der Mikrococcen nicht zu erreichen, was auch vorher zu sehen war, da ja die den Wandungen anhaftenden Körperchen schwerlich von selbst zu Boden sinken

*) Ich vermuthe, dass die beiden Thiere beim Einsetzen in ihre Behälter verwechselt wurden; indess zeigt der Versuch, auch wenn dieses nicht der Fall gewesen sein sollte, die hoch virulente Beschaffenheit der Flüssigkeit. Vorläufig sei hier auf die später mitzutheilenden Injectionsversuche derselben Thiere mit monadinenhaltiger Flüssigkeit verwiesen, welche durchweg andere Resultate ergeben haben.

Digitized by Google

Wem eine Centrifuge zu Gebote steht, der sollte versuchen, mittelst derselben eine Sonderung herbeizuführen.

In beiden Culturapparaten entstanden an der Oberfläche der Glasröhrchen, auch an demjenigen Theil, welcher ziemlich tief in die Gallerte eingedrungen war, dunkelbraune Ballen, welche vollkommen denjenigen glichen, die wir in den zugeschmolzenen Glaskammern beobachtet hatten (Taf. II. Fig. 1). Am 26. April bildeten sie noch dünne Zapfen, am 31. Mai sehr umfangreiche, an der Oberfläche gelblich gefärbte Knollen, die Gallerte war vollkommen verflüssigt und senkten sich die gelben Massen zu Boden, als das Gefäss von seiner Stelle entfernt wurde.

Eine zweite Reihe von Culturen mit Luftzutritt wurde mit dem Inhalt der Glaskammer VI. (von 1872) am 7. März 1875 angefangen und zu derselben 3 Culturapparate No. 4, 5 und 10 benutzt, welche am 2. und 3. März mit Nährmaterial beschickt waren; No. 4 enthielt Hausenblasengallerte mit phosphorsaurem Natron (½proc.), No. 5 dieselbe mit kohlensaurem Kali, No. 10 reine Gallerte. In alle drei wurde am 7. März etwas Flüssigkeit aus der Glaskammer eingeführt und zwar in No. 4 ein einzelner Tropfen, in No. 5 drei und in No. 10 fünf Tropfen, die letzteren gesondert. Schon am 10. März treten in den beiden ersteren Trübungen auf, welche unterhalb der Tropfen zuerst Ringe, dann gleichmässige schüsselförmige Massen bilden; in No. 5 fliessen dieselben schnell zusammen und haben sich am 11. März, also am 5. Tage, in beiden bereits 3 Cm. breite, zusammenhängende Lager von gelblichen Massen gebildet, die stellenweise 3 Mm. tief in die Gallertmasse eindringen. Soweit diese Massen sich ausdehnen, verflüssigt sich die Gallerte, wie man bei leichtem Erschüttern des Apparats an der Art der Wellenbildung erkennen kann. Die Entwicklung schreitet dann in die Tiefe fort und bietet genau dieselben Erscheinungen dar, wie die zweite Generation der von der Sections-No. 236 abgeleiteten Formen (C.-A. 21, 22). Hyphomyceten entwickeln sich auch hier nicht. In C.-A. No. 10 dagegen bleibt die Entwicklung aus, an Stelle der 5 Tropfen bilden sich in der Gallerte 5 Einsenkungen, die sich nicht weiter verändern und noch gegenwärtig, nach 5 Monaten, vollkommen durchsichtige Umgebungen zeigen.

Wie auch aus anderen Culturversuchen hervorging, welche mit derselben Leimlösung beschickt waren, war die Concentration derselben zu bedeutend, um die Entwicklung der Schistomyceten zu gestatten. No. 4 und 5 aber zeigen, dass bei Anwesenheit einer genügenden Menge von Hausenblase die früher in No. IV. bemerkte

Digitized by Google

Schädlichkeit der Kalisalze nicht in Betracht kommt. Die letzteren können daher also nicht als parasiticide Mittel betrachtet werden.

Mit den aus diesen beiden Quellen herstammenden Culturen in den Apparaten 5 und 22 wurden neue Impfungen vorgenommen und zwar, da die früheren Versuche an Tauben die enorme Virulenz der Flüssigkeit erwiesen hatten, an Hunden, demjenigen Thiere, welches bei guter Ernährung diesen pflanzlichen Infectionsstoffen den bedeutendsten Widerstand entgegensetzt.

Versuch 1.

Am 23. Juni 1875 werden zwei Hunde und zwar ein schwarzer Pintscher und ein starker Schäferhund (schwarz mit braunen Flecken) mit der Flüssigkeit aus dem Culturapparat No. 5 geimpft, der erstere erhält 5 C.-C. in eine Beinvene, der zweite ebensoviel in die Bauchhöhle injicirt. Die Flüssigkeit ist trübe, von alkalischer Reaction und enthält zahlreiche schwach bewegliche Körperchen, mit Seibert Syst. VII. Oc. 0 (Vergrösserung 460) eben erkennbar, selten sind dieselben zu Ketten und Häufchen vereinigt.

Der Pintscher ist um 2 Uhr Nachm. operirt und wird des andern Morgens todt gefunden, der Tod ist zwischen der 8. und 20. Stunde erfolgt. Gewicht vor der Operation 8350, nach dem Tode 7970 Grm. Die Wunde ist mit vertrocknetem Blut verklebt, die Vene, in welche injicirt wurde, mit Blut gefüllt; reichliches Fettpolster, Venenblut überall sehr dunkel gefärbt, zähflüssig, ohne Gerinnung, im r. Vorhof von schmutzig braunrother Farbe, wenn man es in dünnen Schichten bei durchfallendem Licht beobachtet. Lymphdrüsen stark geröthet. Lungen collabirt, blass, in der Thymus zahlreiche Ekchymosen. Harn- und Unterleibsorgane ohne gröbere Veränderung. Milz ziemlich klein (Gewicht 20 Grm.).

Das Blut enthält, sofort nach dem Herausnehmen aus dem Cadaver untersucht, so zahlreiche und grosse Hämoglobinkrystalle, dass hierdurch die breiartige und zähe Beschaffenheit bedingt zu sein scheint. Von Blutkörperchen ist nichts zu sehen. Nach Zusatz von destillirtem Wasser treten dieselben wieder hervor, indem die Krystalle sich auflösen, und nun werden sehr zahlreiche, lebhaft bewegliche, oft zu zweien vereinigte Körperchen sichtbar, welche bei 650facher Vergrösserung (Seibert Syst. VIII. Oc. 0) eine geringe Verlängerung in einer Achse und schwache Krümmung nach einer Längsseite erkennen lassen. Gegen die Enden laufen sie spitz zu. Diese Gebilde finden sich im Blut des r. und l. Herzens, besonders zahlreich im ersteren, ebenso auch in den Gefässen der Pia mater,

Digitized by Google

nach langsamer Aufhellung der Stücke in destillirtem Wasser unter dem Objectglase.

Der zweite Hund, welcher 5 C.-C. derselben Flüssigkeit in die Bauchhöhle eingespritzt erhielt, blieb am Leben und wurde weiterhin zu Versuchen mit der Flüssigkeit aus dem C.-A. No. 22 benutzt, seine Krankheitsgeschichte wird deshalb weiter unten mitgetheilt werden.

Versuch 2.

Die Flüssigkeit aus dem C.-A. No. 22 wurde am 6. Juli zur Infection zweier Hunde verwendet; zunächst erhielt ein grosser weisser Pudel 2 C.-C. in eine Vene des Hinterbeines injicirt. Sein Gewicht vor der Operation war 18340 Grm., die Rectaltemperatur des Abends 42,3° C. In der Nacht (8—17 Stunden nach der Operation) war das Thier gestorben. Gewicht am 7. Juli 7 h. früh: 12120 Grm., Gewichtsverlust = 6220 Grm. (!). Section: Kräftiger und gut genährter Körper. Blut zähflüssig, dunkel gefärbt, stellt einen dicken Krystallbrei dar. Am Gehirn starke Hyperämie, ältere Trübungen der inneren Meningen. Herz kräftig entwickelt, am Epicard frische, theils circumscripte, theils diffuse Ekchymosirung. Die übrigen Organe frei. Die mikroskopische Untersuchung ergibt denselben Befund im Blute, wie im vorigen Fall.

Von derselben Flüssigkeit wurden am gleichen Tage einem kleinen scheckigen Hunde 2 C.-C. in die Bauchhöhle eingespritzt. Das Thier blieb am Leben, Temperatur, Körpergewicht u. s. w. ergibt die folgende Tabelle.

Datum.	Rectal-Temperatur.	Körpergewicht.	Weitere Bemerkungen.
6. Juli	Abds. 39,8	6660	Mittags Injection von 2 C.-C. in die Bauchhöhle. 450 Grm. Gewichtsverlust in c. 12 Std.
7. „	Mgs. 39,7	6210	
	Abds. 39,9	6180	
8. „	Mgs. 39,5	6340	
9. „	Mgs. 39,8	6660	
	Abds. 38,8	6700	
10. „	Mgs. 39,6	6560	
11. „	„ 39,2	6650	
12. „	„ 39,5	6780	
13. „	„ 39,7	6420	
14. „	„ 38,9	6500	Mittags Injection von 3 C.-C. aus C.-A. 22 in die Bauchhöhle. 140 Grm. Gewichtsverlust in 24 Stunden.
	Abds. 39,6	6360	
15. „	Mgs. 39,6	—	
16. „	„ 38,6	6570	10 h. früh 3 C.-C. derselben Flüssigkeit in eine Vene des r. Hinterbeines. 540 Grm. Gewichtsverlust in 24 Stunden.
	Abds. 40,8	—	

Digitized by Google

Datum.	Rectal-Temperatur.	Körper-gewicht.	Weitere Bemerkungen.
17. Juli	Mgs. 40,1	6030	
18. „	„ 39,8	6120	
19. „	„ 39,6	6240	
20. „	„ 39.4	6320	
21. „	„ 38,6	6410	Normale Temperatur.
22. „	„ 38,2	6480	„
23. „	„ 38,4	6510	„
25. „	„ 37,8	6570	Subnormale Temperatur.
27. „	„ 37,9	6590	
29. „	„ 37,5	6630	

Dem Thiere waren am 6. Juli Scarificationen der beiden Corneae gemacht und dieselben mit der Flüssigkeit aus C.-A. No. 22 inficirt. Es entstehen nur unbedeutende Trübungen, die r. noch am 31. Juli in geringem Maasse vorhanden sind.

Zur Beurtheilung der febrilen Zustände sei bemerkt, dass Temperaturen von 38,2—38,6 bei tiefer Einführung des Thermometers in das Rectum als normal betrachtet werden müssen. Die Thiere wurden stets Mittags gefüttert, befanden sich also am Morgen zwischen 7 und 8 Uhr im Hungerzustande.

Die erste Injection in die Bauchhöhle von 2 C.-C. ergibt mässige febrile Temperatursteigerung, welche durch 3 Tage anhält, der Gewichtsverlust an dem der Operation folgenden Tage beträgt 450 Gramm, dann tritt wieder Zunahme des Gewichtes ein und wird am 6. Tage schon das Anfangsgewicht überschritten; die Temperatur weist noch leichte vorübergehende Steigerungen auf. Eine neue Injection am 8. Tage in die Bauchhöhle ergibt wieder leichte, aber vorübergehende Temperatursteigerung, und einen geringeren Gewichtsverlust als das erste Mal (140 Grm.), obwohl 3 statt 2 C.-C. injicirt wurden. Am 10. Tage in die Vene injicirte 3 C.-C. ergaben hohe Temperatur (40,8°), und grossen Gewichtsverlust von 540 Grm. in 24 Stunden, der, vorausgesetzt, dass keine Nahrung aufgenommen wurde, einen specifischen Gewichtsverlust von 3 Mgm. (pro Stunde und Gramm Körpergewicht*) entsprechen würde.

Aus diesem Versuch lässt sich die Vermuthung ableiten, dass die Mikrococcen unserer Flüssigkeit nur dann tödtlich wirken, wenn

*) Vgl. Sapalski und Klebs Fieber (Arb. aus dem berner path. Inst.). Die genauere und fortlaufende Bestimmung dieses Factors, der für die Beurtheilung der febrilen Zustände nothwendig ist, konnte wegen der Mangelhaftigkeit unserer Ställe noch nicht durchgeführt werden. Nothwendige Voraussetzung für diese Bestimmung ist natürlich die Möglichkeit, die Nahrungsaufnahme gewichtsmässig zu bestimmen.

Digitized by Google

sie sofort in grösserer Menge in die Blutbahn eingeführt werden; wenn sie aber allmählich, von der Bauchhöhle aus, in dieselbe eindringen, nur Fieber hervorrufen, indem diese Elemente nicht mehr vermehrungsfähig sind, oder wenigstens in den benutzten Thierkörpern keine geeigneten Bedingungen zur Ansiedlung gefunden haben. Hierfür spricht auch die geringe Wirkung der cornealen Impfung. Ausserdem aber ergibt sich, dass die Impfung in die Bauchhöhle die weitere Einwirkung auch der directen Injection in die Blutmasse abschwächt, dass also eine Gewöhnung des Thierkörpers an das wirksame Agens stattfindet.

Die letztere Eigenthümlichkeit tritt noch deutlicher in dem folgenden Versuche hervor, bei welchem Flüssigkeiten aus beiden C.-A. 5 u. 22, sowie Blut des durch die Injection aus C.-A. No. 22 in die Vene getödteten weissen Pudels angewandt wurden.

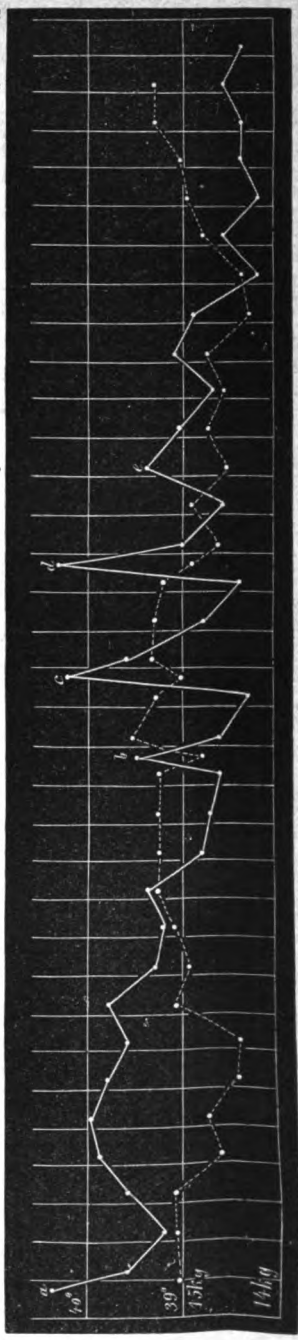
Versuch 8.

Kräftiger Schäferhund von schwarzer Farbe mit gelben Flecken, an dem früher schon mehrfach Hodenoperationen gemacht waren, ohne dass hierdurch sein Gesundheitszustand gelitten.

Datum.	Rectal-Temperatur.	Körpergewicht.	Bemerkungen.
23. Juni	Abds. **40,4**	15030	2 h. Nm. Injection in die Bauchhöhle 2 C.-C. C.-A. No. 5.
24. „	Mgs. 39,6	15020	10 Grm. Gewichtsverlust in ca. 12 Stunden.
25. „	„ 39,2	15010	
26. „	„ 39,6	15050	Neues Fieber.
27. „	„ **39,9**	**14600**	450 Grm. Gewichtsverlust in 24 Stunden.
28. „	„ 40,0	14750	
29. „	„ 39,8	14500	
30. „	„ 39,6	14400	
1. Juli	„ 39,8	15100	
2. „	„ 39,3	14950	
3. „	„ 39,2	15100	
4. „	„ 39,4	15310	
5. „	„ 38,8	15250	
6. „	„ 38,7	15240	
7. „	„ 38,6	15250	2 h. Nm. Injection in Vene. 1 C.-C. Blut des weissen Pudels.
	Abds. **39,5**	**14810**	410 Grm. Gewichtsverlust in 6 Stunden.
8. „	Mgs. 38,6	15540	Zunahme 730 Grm.
9. „	„ 38,3	15250	10 h. Vorm. venöse Inj. 3 C.-C. C.-A. 22.
	Abds. **40,2**	**15000**	250 Grm. Gewichtsverlust in ca. 10 Stunden.
10. „	Mgs. 39,6	15360	
11. „	„ 39,8	15270	
12. „	„ 38,4	15200	10 h. Vorm. intraperiton. Inj. 3 C.-C. C.-A. 22.
	Abds. **40,3**	**14900**	300 Grm. Gewichtsverlust in ca. 10 Stunden.
13. „	Mgs. 39,0	14620	
14. „	„ 38,6	14860	5 h. Nm. perit. Inj. 3 C.-C. C.-A. 22 (1 C.-C. vord. Augenkammer, tiefe Scarificationen der Cornea).
15. „	„ **39,4**	**14560**	300 Grm. Gewichtsverlust in 24 Stunden.

Digitized by Google

Datum.	Rectal-Temperatur.	Körper-gewicht.	Bemerkungen.
16. Juli	Mgs. 39,0	14670	Trübung der Corneae.
17. „	„ 38,7	14600	
18. „	„ 39,1	14780	
19. „	„ 38,9	—	
21. „	„ 38,2	14350	Normale Temperatur.
23. „	„ 38,6	14400	
25. „	„ 38,2	14830	
27. „	„ 38,4	14870	
29. „	„ 38,4	14960	
30. „	„ 38,6	15300	
31. „	„ 38,4	15260	l. schüsselförmiges Geschwür der Cornea, r. Trübung der inneren Hälfte.



Noch übersichtlicher ergibt sich der Verlauf in der beigefügten Curve, in welcher die ausgezogene Linie die Temperaturen, die punktirte die Körpergewichte andeutet. Die Entfernungen der Punkte auf der Abscisse entsprechen 24 resp. 12 Stunden; *a*, *b*, *c*, *d*, *e* bezeichnen die Temperatur-Maxima, welche jedesmal den Injectionen folgen, bei *e* fehlt leider die Abend-Temperatur am Operationstage.

Nach der ersten Injection (in die Bauchhöhle) steigt die Temperatur zwar schnell (*a*), sinkt aber eben so schnell wieder ab, während das Körpergewicht, abgesehen von einem Verlust, der vielleicht zwischen der Operation und der ersten Bestimmung stattgefunden, constant bleibt. Sodann erhebt sich die Temperatur am 3. Tage neuerdings, steigt constant bis zum 6., um von hier allmählich bis zum 12. Tage zu sinken und erst am 15. entschieden normale Lage zu gewinnen. Mit der Zunahme der Eigenwärme sinkt das Körpergewicht, aber etwas langsamer, das Minimum desselben wird erst am 8. Tage erreicht, das Ansteigen dagegen erfolgt schneller, noch während des Fieberanfalles und überschreitet endlich sogar das Anfangsgewicht am Ende des Operationstages.

Nach den folgenden vier Injectionen (*b*—*e*)

Digitized by Google

tritt Temperatursteigerung und Körpergewichtsverlust auf das
ciseste ein, um aber sofort wieder in der entgegengesetzten Richt
sich zu bewegen, Absinken der Temperatur und Ansteigen
Körpergewichts auf das Normale; nach *b* erreicht das letztere s
einen Werth, der hoch über dem Anfangsgewicht liegt und
später, nach dem vollständigen Ablauf des ganzen Infectionsproce
annähernd erreicht wird. Diese auffallende Zunahme kann nur du
ein enorm gesteigertes Assimilationsvermögen (für Nahrungsbest
theile, resp. Wasser) erklärt werden. Wir müssen also annehm
dass in diesem Falle ein ungewöhnlich grosses Compensations
mögen des Organismus bestanden hat.

Dass 3 Tage nach der ersten Injection ein längere Zeit
dauerndes Fieber nach vorhergehendem Abfall entstand, lehrt
das Deutlichste, dass es sich hier nicht um eine einfache chemis
Wirkung der Injectionsflüssigkeit handelt, sondern um ein im
ganismus sich reproducirendes Agens. Die nach den späteren In
tionen rasch abfallenden Fiebererscheinungen lehren dagegen, d
auch die Empfänglichkeit des Organismus für dieses Agens n
der ersten Infection abgenommen habe: Die primären Steigerun
der Eigenwärme und des Gewichtsverlustes können nach diesen s
teren Infectionen sehr bedeutend sein, dennoch tritt äusserst sch
für beide Factoren eine Ausgleichung ein. Besonders sei noch h
vorgehoben, dass durch diese Injectionen niemals Entzündung
hervorgerufen wurden, weder in der Bauchhöhle, noch am Auge,
leichte Ulceration der Cornea in dem letzten Fall dürfte auf
angewandten tiefen Scarificationen der Cornea zu beziehen sein.

Ich schliesse aus diesen Versuchen, dass das Microsporo
diphth., in demjenigen Entwicklungsstadium, in wel
chem dasselbe aus kleinen, desaggregirten Körperche
mit schwacher Beweglichkeit besteht, ein ausserordent
lich intensives Gift producirt, dessen Wirksamkeit abe
durch die leichte Ausscheidung (resp. Zerstörung) de
Mikrococcen, sowie durch die Gewöhnung, resp. ei
hoch gesteigertes Regulationsvermögen des inficirte
Organismus begrenzt wird.

Es bleibt weiterhin zu ermitteln, in welchem Entwicklungs
stadium dieser Schistomycete geeignet ist, Luftmycelien und Ballen
an der Oberfläche der Schleimhäute zu bilden, resp. welche Eigen
schaften des Impfthieres oder der Impfstelle hierzu disponiren.

Digitized by Google

Digitized by Google

LIBRARY
OF THE
UNIVERSITY
OF
CALIFORNIA

Digitized by Google

Endlich erscheint es wahrscheinlich, dass die Gefahr der localen Diphtheritisaffection wesentlich in der fortdauernden Importation von Mikrococcen in die Blutbahn besteht.

(Fortsetzung folgt).

Erklärung der Abbildungen (Taf. III. u. IV.).

Fig. 1. Senkrechter Schnitt aus einer menschlichen Hornhaut mit diphtheritischem Geschwür, Grund desselben. *a* körniger, fetthaltiger Detritus in der vorderen Augenkammer; *b* M. Descemetii; *dd* erweiterte Hornhautkanäle, gefüllt mit Mikrococcus-Massen; *cc* Zwischensubstanz, von einzelnen Schrägschnitten der Verbindungskanäle durchsetzt. Fall von v. Gräfe. 1865.

Fig. 2. Senkrechter Durchschnitt einer diphtheritischen Membran von der Tonsille. Prag. Präp. S.-No. 236. 1875. *a* Faserstoffnetze durch Kalilauge gequollen; *b* Mikrococcenballen in einzelnen ihrer Zwischenräume; *c* Epithelzellen und Kerne derselben, vereinzelt an der Oberfläche der Fibrinschicht; *d* Luftmycelium des Microsporon diphther. an Stelle der Epithelschicht. Glycerinleim.

Fig. 3. Aus demselben Präparat, ein Durchschnitt der Faserstofflage deren Lücken von Mikroccosmassen vollständig erfüllt sind, ohne Kalibehandlung in Glycerinleim. Glänzende Beschaffenheit der Fibrinnetze.

Fig. 4. Capillares Blutgefäss aus der Hirnrinde von demselben Fall. *a* Gefässlumen mit einzelnen rothen und farblosen Blutkörperchen; *b* Capillarwandung mit grossen ovalen Kernen; *c* Fäden des Microsporon diphth., welche die perivasculären Räume erfüllen. Glycerinleim.

Fig. 5. Dauersporen, vereinzelt und in Ketten, spiessförmige Krystalle aus einer Diphtherie-Cultur. Glaskammer No. 6 vom 29. Dec. 1872. (Würzburg), gegenwärtiges Verhalten. Sämmtliche Zeichnungen sind bei 620facher Vergrösserung (Seibert Syst. VIII. à Immers. Oc. 0) gezeichnet von Herrn Stud. Berr.

Digitized by Google

X.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Greifswald (Prof. Dr. Eulenburg).

1.

Ein Beitrag zur Kenntniss der antifebrilen Wirksamkeit der Salicylsäure.

Nach experimentellen Untersuchungen

von

Dr. Zimmermann,
in Greifswald.

Die Hoffnungen, welche die ersten Publicationen über den antiseptischen Werth der Salicylsäure allgemein hervorriefen, waren auch die Veranlassung, dieselbe als Febrifugum wenigstens zu versuchen. Man gelangte zu verschiedenen Resultaten; und wie sich immer mehr und mehr herausstellte, dass der Carbolsäure doch wohl in Bezug auf die antiseptische Wirkung der Vorzug gebühre, so dürfte auch der antifebrile Werth des Acid. salicyl. vielfach überschätzt werden. Auf dem Wege des Experimentes suchte Fürbringer denselben festzustellen (Centralbl. f. d. m. W. 18. 1875) und beobachtete an 9 Kaninchen, bei denen er septicämische Fieber durch Injection putrider Flüssigkeiten hervorrief, dass das Acid. salicyl. entschieden die Temperatur herabzusetzen im Stande sei. Ausgehend von der Annahme, dass die Auslösung fieberhafter septischer Processe durch dieselben Reize bedingt werde, wie die Entzündung, darf man bei denselben auch den meisten Erfolg von der innerlichen Darreichung der Antiseptica erwarten. Und gerade das Ac. salicyl. musste für diese Therapie recht geeignet erscheinen, weil es nach den Erfahrungen von Kolbe und Anderen selbst in grossen Dosen vom Organismus sehr gut vertragen wird.

Im Institute des Herrn Prof. Dr. Eulenburg stellte ich einige Untersuchungen in der Weise an, dass ich am Kaninchen durch subcutane Injection putrider Stoffe septische Fieber erzeugte und dabei das Ac. salicyl. sowohl per os als subcutan in Anwendung zog. Vorher wurden natürlich durch zahlreiche Messungen während einer Reihe von Tagen die Schwankungen der normalen Körpertemperatur und die Frequenz der Herzimpulse und Respiration festgestellt.

Digitized by Google

An 3 Kaninchen wurde nun durch subc. Injection von je 0,5 Grm. zersetzten Harns, welcher 12 Tage gestanden hatte, der septische Process eingeleitet. 2 erhielten das Medicament, nachdem die Temperatur und Frequenz der Herzstösse erheblich gestiegen war: das eine per os, das andere subcutan. Jenes wurde nach einer Dosis von 0,1 Grm. Ac. sal.: 25,0 Aqu. dest. von 36° C. fieberfrei. Bei diesem sank nach einer Injection von 0,1 Grm. (0,1 : 1,0 Spir. vin.) die Temperatur um 0,4°, die Frequenz der Herzimpulse um 42 Schläge per Minute; nach einer zweiten Injection von 0,05 Grm. fiel jene noch um 0,2°, diese — nachdem sie vorher wieder zugenommen — um 10 Schläge. Dann stiegen beide wieder empor und führten trotz nochmaliger Injection von 0,1 Grm. Ac. sal. ohne Remission zum Tode. Das dritte Thier diente zum Controllthier. Es ging innerhalb 36 Std. nach der Infection zu Grunde, während beim zweiten nach 60—70 Std. der Process zum Exitus führte.

An anderen 3 Kaninchen wurde das Fieber durch Injection von 0,5 resp. 0,3 Grm. zersetzten Blutes, welches 6 Tage alt war, erzeugt. Beim ersten stieg die T. schnell auf 41,0 und wurde durch Einflössen von 0,1 Grm. Ac. sal. (in 10 Aqu. dest. suspendirt) in den Magen um 1° herabgesetzt; gleichzeitig sank die Frequenz der Herzimpulse um 8 Schläge. Schon nach 3 Stunden war die T. wieder um 0,3° gestiegen und eine subcutane Injection von 0,05 Ac. salic. konnte den Process nicht mildern.

Beim zweiten fiel die T. nach einer subc. Injection von 0,1 Grm. (Ac. sal., Natr. biboric. ana 1,0 : Aqu. dest. 10,0) von 41,1 auf 40,3; die Frequenz der Herzimpulse von 198 auf 172. Dennoch trat auch hier innerhalb der ersten 24 Std. der Tod ein. — Dem dritten endlich wurden gleichzeitig mit der putriden Flüssigkeit (0,3 Grm.) 0,1 Grm. Ac. sal. injicirt — natürlich an von einander möglichst weit entfernten Stellen des Körpers. Der Erfolg war, dass der Ausbruch des Fiebers im Verhältniss zu den anderen Kaninchen um einige Stunden hinausgeschoben wurde, dass aber dennoch schon ca. 30 Std. nach der Infection der Tod erfolgte.

Endlich injicirte ich einem Kaninchen 0,1 Grm. Ac. sal. (von der Lösung mit Natr. biboric.) und 1½ Std. später 0,5 Grm. faulen Blutes, welches 14 Tage alt war. Trotzdem konnte ich schon 3 Std. später ein hochgradiges Fieber nachweisen. Eine nochmalige Injection von 0,1 Grm. Ac. sal. setzte innerhalb 5 Std. die T. von 40,6 auf 39,5 herab; dann stieg dieselbe in 3 Std. wieder auf 40,4 und trotz einer dritten Dosis von 0,1 Grm. des Medicamentes weiter auf 41,2. Wieder wurden 0,1 Grm. Ac. sal. injicirt und nach 6 Std. war die T. 40,2 und ging unmittelbar in Collapstemperatur über. Auf die Frequenz der Herzimpulse war die Salicylsäure in diesem Falle ohne Einfluss.

Ein anderes mit derselben Menge des gleichen faulen Blutes inficirtes Kaninchen — welches jenem in seiner Entwicklung völlig glich — überstand das Fieber, nachdem dasselbe 9 Tage continuirlich angehalten hatte. Es geht daraus hervor, dass die septische Kraft der injicirten putriden Substanz nicht eine absolut tödtliche war.

Diese Versuche waren um so überzeugender, als in jedem Falle die eobachtung des Allgemeinbefindens ein der Höhe der Temperatur und

Digitized by Google

der Frequenz der Herzimpulse durchaus entsprechendes Resultat ergab. Sie liessen aber einen bei Weitem nicht so zufriedenstellenden Erfolg erkennen, wie ihn Fürbringer erhielt. Er will bei seinen Versuchen nach Verabreichung von 0,05—0,2 Grm. Ac. salic. stets eine totale Entfieberung beobachtet haben, ein Erfolg, den ich unter 6 Fällen nur in einem zu erzielen das Glück hatte. Und doch stieg ich in der Application der Salicylsäure bis zu 0,4 Grm. In den übrigen trat nur noch einmal Apyrexie ein, die aber bald wieder in ein hochgradiges Fieber überging — trotz 0,4 Ac. sal. —, während viermal überhaupt nicht eine Herabsetzung der Temperatur bis zur normalen Höhe erreicht werden konnte.

Ein geringer Einfluss auf die Zahl der Herzimpulse liess sich in den meisten Fällen constatiren.

Dieser im Verhältniss zu den Anforderungen doch geringe Erfolg zeigte sich zudem nur nach der ersten Dosis; eine zweite hatte stets noch weniger Erfolg und eine dritte gar keinen. Und doch lagen zwischen der Verabreichung des Medicamentes in seinen verschiedenen Dosen entsprechend den Temperaturcurven immer nur wenige Stunden.

Was die Zeit anbetrifft, in welcher der zu beobachtende Effect eintrat, so gelangte ich zu denselben Resultaten wie Fürbringer, indem ich ihn 1½—8 Stunden nach Application der Salicylsäure constatiren konnte. Er war bei der Einführung derselben in den Magen derselbe, wie bei der subc. Injection und die Zeit seines Eintrittes keine erheblich differirende.

Nach diesen Resultaten aber glaube ich berechtigt zu sein, den antifebrilen Werth der Salicylsäure nicht so hoch anzuschlagen, wie es von vielen Seiten geschieht. Wahrscheinlich wird dieselbe, so weit sie in die Circulation gelangt, durch die Alkalescenz der Säfte in ihrer Wirkungsfähigkeit geschwächt. Andererseits machte es mir den Eindruck, als ob auch nur eine verhältnissmässig geringe Quantität des Medicamentes wirklich in den Organismus aufgenommen wurde — die erste Dosis oder ein Theil derselben —, und als ob der Rest, gleichviel in welcher Menge es eingeführt wurde, zum grossen Theil nicht zur Resorption gelangte.

Digitized by Google

XI.

Besprechungen.

C. Binz, Das Chinin, nach den neueren pharmakologischen Arbeiten dargestellt. Berlin 1875.

Auf 76 Seiten bespricht der Verfasser alles Wesentliche, was über den genannten wichtigen Arzneikörper in pharmakodynamischer Hinsicht seit 1867 gearbeitet und beobachtet wurde. Wer den Originalaufsätzen folgte, wird in dieser Schrift eine kurze, aber klare Zusammenstellung des Bekannten finden; wer dies nicht that oder thun konnte, dem wird dieselbe zeigen, welcher Unterschied in unserer Kenntniss der Chininwirkung zwischen damals und jetzt besteht.

Dass wir dem Autor dieser Schrift solchen Fortschritt in erster Linie verdanken, bedarf keines Beweises. Unter seiner eigenen Arbeit, Leitung oder Anregung wurde eine gute Anzahl von neuen Thatsachen geschaffen, welche Bezug haben auf das Verhalten hervorragender Componenten des Thierkörpers zum Chinin, und ferner der Bann einseitiger oder unklarer Nerventheorien aufgehoben, worin fast ohne Widerspruch das therapeutische Verständniss des Chinins seit seiner ersten Darstellung (1820 durch Pelletier und Caventou) eingeengt war.

„Der weitere Fortschritt unseres Erkennens auf diesem so wichtigen „Gebiete", — so heisst es am Schlusse, — „wird weitere Ausschau mit „sich bringen für manches Pharmakon.*) Ehe er aber in bestimmter „Markirung möglich ist, müssen, so scheint es, zwei Dinge erst grössere „Klarheit erfahren. Die Physiologie hätte darzuthun, in welchen Ge„weben hauptsächlich die Bildung der Stickstoffexcrete geschieht; „die Pathologie, welches chemisch oder morphologisch die primären Gifte „der acuten Infectionskrankheiten sind. Eine Antwort auf jene Frage „werden vielleicht die so mannigfach im Organismus verbreiteten Sy„steme farbloser Zellen uns gewähren, wie das für die Milz schon „zweifellos ist, — und die Bestimmung der pyrogonen Fermente hat „im Laufe der letzten 20 Jahre Hinreichendes an Methoden und Er„gebnissen geleistet, um auch hier allmählich ein relativ volles Ver„ständniss erwarten zu lassen."

*) Die antipyretische Verwendung der Salicylsäure liefert dafür heute schon den Beweis. (Buss, im Archiv f. klin. Med. Juli 1875.) Am Chinin wurde durch Binz zuerst gezeigt, dass ceteris paribus Antisepsis und Antipyrese parallel gehen.

Digitized by Google

Mit Sorgfalt hat Binz alle Untersuchungen angezogen, welche, auch von Anderen herrührend, über den nämlichen Gegenstand reden. Um so mehr ist zu verwundern, dass er zwei ganz übersah. Zuerst die von Liebig, welche sich auf die gährungshemmende Kraft des Chinins bezieht.*) Derselbe sagt in seiner epochemachenden Abhandlung „über die Gährung" Folgendes: „Meine Versuche über die Wirkung des Chinins „auf die Gährung bestätigen die Resultate, welche von Kerner und „anderen**) bereits erhalten worden sind; die Gährung wird durch „kleine Mengen Chinin verzögert, durch grössere ganz unterdrückt. Bei „einem Zusatz von 0,2 Grm. schwefelsaurem Chinin enthielt die Gährmischung nach 48 Stunden noch 4,75 Zucker. In der Controllmischung „hingegen waren die darin enthaltenen 5,00 Zucker völlig zersetzt." (Genannte Gährmischung bestand aus 5 Grm. Zucker und ebensoviel ausgewaschener und aufgeschlämmter Bierhefe in, Alles zusammen, 100 Theilen Wasser.) — Diese Mittheilung eines Experimentators ersten Ranges ist um desswillen von Bedeutung, weil ein Herr Petit***) das Gegentheil gefunden hat. Dieser erzählt in seinem Aufsatz „Sur les substances antifermentescibles", das Chinin sei fast ohne Einfluss auf die Gährung eines Gemisches von 1 Theil trockener Hefe auf 10 Theile Zucker gewesen, obschon ein Verhältniss von 1 Procent der Mischung zugesetzt war. — Ich muss es dem Geschmacke des Lesers überlassen, wem er Recht geben will. Mittlerweile hat Popoff in Hoppe-Seyler's Laboratorium dargethan, dass das Chinin in eclatanter Weise auch die Sumpfgasgährung aus Cellulose hemmt.†)

Die Heranziehung einer weiteren Meinungsdifferenz sei mir erlaubt, nicht weil, sondern obgleich sie ein von mir eingeführtes Präparat angeht. Binz schreibt S. 67 über das salzsaure amorphe Chinin: „Als „Nachtheil ist von ihm das rasche Auftreten des Chininrausches zu bemerken. Die Schuld daran liegt an der schnellen Resorption." — Diesem gegenüber steht der folgende Ausspruch eines Praktikers††): „Neben „dem krystallinischen Chinin wandte ich versuchsweise das von Kerner „empfohlene, von Zimmer in Frankfurt a. M. dargestellte, viel wohlfeilere amorphe salzsaure Chinin an. Es ist dies ein braunes, ohne „Säurezusatz schon im gleichen Gewichtstheile Wassers lösliches Pulver. „Es lässt sich in Lösung oder in Pillen, aber wegen seiner hygroskopischen „Eigenschaft nicht in Pulverform geben. Während in den Paar Fällen, „wo es bei Variola versucht wurde (Curven No. 10, 12, 2, 5) die Wirkungen der meist viel zu niedrig gegriffenen Gaben von 1,0—2,0 und „2,5 nicht in die Augen fallen, so ist dafür der Erfolg bei den beiden „Phthisikern (s. Curve 6 u. 7) sehr anschaulich. Am Vormittag gegeben, „machte es im ersteren Falle mit der gleichen Sicherheit eine Abend-

*) Annalen d. Chemie u. Pharmacie. Bd. 153. S. 152. 1870.

**) Buchheim hat die gährungswidrige Kraft des Chinins zuerst beschrieben — Binz dieselbe auf ihren Grund — die Lähmung des Protoplasmas — zurückgeführt und dadurch erst deren Anwendung für die fiebernde thierische Zelle durchschlagend dargethan, unabhängig von allen früheren Arbeiten hierüber seit Pringle (1750).

***) Journal de Pharmacie et de Chimie 1874. p. 422.

†) Pflüger's Archiv der Physiologie. Bd. 10. S. 132.

††) Bernoulli, Bericht über das Blatternspital zu Basel. 1872. S. 33.

Digitized by Google

„remission, wie, im Beginn der Nacht gegeben, eine Morgenremission „(um 3°,2 auf 2°,0). Auch bei einer Gesichtsrose (s. Curve No. 8) „folgte auf Chin. mur. amorph. 2,5 am dritten Krankheitstag ein aus„giebiger Temperaturabfall, dessen Deutung jedoch zweifelhaft ist, da er „definitiv blieb. Wie alle sehr bittern Lösungen erregt es zuweilen „Brechen. Während Binz angibt, dass Ohrensausen durch das amorphe „Präparat leichter hervorgerufen wird als durch das krystallisirte, fand „ich dies Symptom, obschon ich jedesmal darnach forschte, nur in einem „einzigen Falle auf die Gabe von 2,5. Indem die beiden S. 32 ge„nannten Phthisiker es abwechselnd mit Pulvern von Chinin. sulphur. „gebrauchten, fand sich, dass es in Stärke der Wirkung demselben bei„nahe gleichkömmt. Ein Versuch seiner Anwendung in Klystierform*) „missglückte, da bald Defäcation erfolgte. — Zur subcutanen Anwendung „dürfte sich das amorphe salzsaure Chinin besonders gut eignen: Ein „deutscher Chirurg, dessen Namen mir entfallen ist, machte in 50 Fällen „des letzten Krieges solche Einspritzungen, jedesmal mit 0,5, in der „gleichen Menge Wasser gelöst, und will ganz constantes Herabgehen „der Temperatur hierbei bemerkt haben."

In der Verschiedenheit dieser Beobachtungsresultate liegt kein Widerspruch. Das intensivere Auftreten des Chininrausches und überhaupt das etwas mehr toxische Verhalten bei leicht und rasch resorbirbaren Salzen des Alkaloïds steht ausser Zweifel, wenn es sich um physiologische Zustände handelt und solche hatte Binz wohl hauptsächlich im Auge; Bernoulli dagegen gewahrte diesen Nachtheil nicht, weil er die Wirkung des Mittels im fiebernden Organismus beobachtete, bei welchem auffällige Cerebralcongestionen entweder ganz ausbleiben oder weit schwächer sind. In praktischer Hinsicht dürfte also hauptsächlich die Angabe von Bernoulli Beachtung verdienen.

Ich könnte solche kleinere Correcturen noch mehrere aufführen, ihre Objecte thun jedoch dem Ganzen nur sehr wenig Eintrag. Im Uebrigen kann die Schrift von Binz einigen nebensächlichen Tadel wohl ertragen, da sie hiergegen auch des Positiven und Abgerundeten genug bietet.

Schliesslich noch einige Worte an Herrn Professor Köhler in Halle. Derselbe zerarbeitet seit 7 Jahren mit sichtlichem Behagen die Binz'schen Chininuntersuchungen. In welcher Weise, ist anderswo**) lehrreich zu lesen. Bezüglich meiner Person begeht er Irrthümer, indem er mich z. B. S. 8 seines neuen Lehrbuches zu Binz's Schülern zählt. Meine experimentelle und litterarische Beschäftigung mit Chinin ist älteren Datums, als die erste Binz'sche Publication; mit wahrem Vergnügen aber habe ich s. Z. so fruchtbringende Fundamentalbeweise, wie die von Binz, nach sorgfältiger Nachprüfung zur Grundlage meiner eigenen weiteren Untersuchungen und Studien über den Gegenstand gemacht. Ferner sagt H. Köhler in einer Replik***) auf die ihm von Binz

*) In welcher Weise die Einverleibung der Chininsalze per anum am sichersten bewerkstelligt wird, habe ich in Pflüger's Archiv Bd. 3. S. 158 angegeben; ebenso kann ich wiederholt den unterstützenden Einfluss der Kohlensäure beim Chiningebrauch (vgl. a. a. O. S. 147—154) empfehlen. Der Ref.

**) Virchow's Archiv. Bd. 63. S. 282.

***) Schmidt's Jahrbücher, Juni 1875. 232.

Digitized by Google

ertheilte Abfertigung: „Herr Prof. Binz in Bonn hat, diesmal in eigener „Person, während er es früher durch Andere thun liess, in Virchow's „Archiv eine Entgegnung auf mein letztes Referat veröffentlicht.“ Ich bin nun der Einzige, welcher bisher, d. h. speciell gegen H. Köhler, auf diesem Gebiete öffentlich Partei ergriff.*) Ob es angezeigt war, meinerseits auf seine mühelose Opposition einzugehen, mag dahingestellt bleiben; da er aber unter den „Anderen“ nur mich gemeint haben kann, so gebe ich ihm hiermit die Erklärung, dass mein Widerspruch gegen ihn, der weniger der Person des Vertheidigten, als den Thatsachen galt, lediglich aus meiner eigenen Initiative hervorgegangen ist. Wenn ein unabhängig arbeitender Forscher gewahrt, dass gewisse Untersuchungen, welche er schätzt, mit leeren Redensarten von Solchen getadelt werden, die ersichtlich der Sache selbst sehr fern stehen, so drängt sich ihm das Bedürfniss der gelegentlichen Intervention von selber auf, ohne dass ein Anstoss von anderer Seite dazu nöthig wäre. Herr Köhler wird die psychologische Richtigkeit hiervon, wie ich hoffe, begreifen und sich, was meine Person angeht, zufrieden finden.**)

Frankfurt a. M., den 15. Juli 1875.

Dr. G. Kerner.

---

*) Pflüger's Archiv. Bd. III. S. 111.

**) Die kürzlich erschienene Arbeit von Jerusalimsky (Berlin, Hirschwald 1875) ändert an dem Stande der Chininfrage meines Erachtens etwas Wesentliches nicht. Das Neue, was sie bringt, hat auf die therapeutischen Eigenschaften des Alkoloïdes keinen Bezug.

Berichtigung:

Seite 150 Zeile 22 v. u. lies: „eben so statt ebenso“.

Digitized by Google

XII.

Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut der Universität Dorpat.

8.

Untersuchungen über den Nervus accelerator cordis der Katze.

Von

Professor Dr. R. Boehm,

unter Mitwirkung des Dr. H. Nussbaum.*)

Die Existenz von Nerven, durch deren elektrische Reizung die Schlagfolge des Herzens eine Beschleunigung erfährt, ist durch die Arbeiten von von Bezold**) und Bever, Cyon***), Ludwig, Schmiedeberg†) und Bowditch††) ausser Frage gestellt. Die Versuche dieser Autoren erstreckten sich bisher auf Frösche (Schmiedeberg), Kaninchen (von Bezold und Bever, Cyon) und Hunde (Ludwig, Schmiedeberg).

Wir stellten uns die Aufgabe, die Anatomie und Physiologie derjenigen Nerven zu studiren, welche den Plexus cardiacus am Halse der Katze bilden und zum grossen Theil aus dem Ganglion stellatum hervorgehen.

Abgesehen davon, dass wir hier in Dorpat fast ausschliesslich Katzen als Versuchsthiere bekommen und eine genaue Kenntniss der Physiologie dieser Thiere als Grundlage für unsere pharmakologischen Experimente unentbehrlich ist, traten wir mit der Hoffnung an diese Arbeit heran, bei Katzen noch schlagendere Resultate über

*) Vgl. dessen Inaug.-Diss. Dorpat 1875.

**) Untersuchungen über die Innervation des Herzens 1863 II. und Untersuchungen aus dem physiologischen Laboratorium in Würzburg. 1867. II.

***) Arch. f. Anat. u. Physiol. 1867.

†) C. Ludwig, Arbeiten der physiol. Anstalt zu Leipzig. Jahrg. 1871.

††) Ibid. 1872.

Digitized by Google

die Nervi cardiaci zu erzielen, als dies den Vorgängern mit anderen Versuchsthieren gelungen war; denn schon durch eine kurze anatomische Voruntersuchung des Herznervengeflechts waren wir auf die sehr constante und leicht übersehbare Anordnung dieses Plexus aufmerksam geworden, wie man sie weder bei Kaninchen noch bei Hunden antrifft.

Es gelang durch die hier mitgetheilten Versuche, den Nervus accelerator des Katzenherzens mit aller Sicherheit nachzuweisen und darzuthun, dass er bezüglich seiner physiologischen Eigenschaften mit den beschleunigenden Herznerven des Kaninchens und Hundes in allen wesentlichen Punkten übereinstimmt.

Anatomie des Plexus cardiacus am Halse der Katze.

Wie beim Hunde, so verlaufen auch bei der Katze die Nervi vagi und sympathici vom Ganglion cervicale supremum an bis zum Ganglion cervicale medium dicht nebeneinander, der Vagus nach innen vom Sympathicus und beide von einer gemeinsamen Bindegewebshülle umschlossen. Während aber die künstliche Trennung dieser beiden Nerven beim Hunde ziemlich schwierig ist, gelingt sie an der Katze sehr leicht und kann ohne erhebliche mechanische Insultirung der Nerven mit einem stumpfen Häkchen ausgeführt werden.

In der Höhe des VII. Halswirbels schwillt beiderseits der Halsgrenzstrang des Sympathicus (Fig. I. S. 258 bei 2; 2.) zu einem kleinen meistens spindelförmigen Ganglion cervicale medium (Fig. I. bei 5; 5) an, dessen Dimensionen nicht selten so gering sind, dass das Gebilde bei flüchtiger Präparation leicht übersehen werden kann. In seltenen Ausnahmsfällen erhält dieses Ganglion Rami communicantes von den spinalen Halsnervenpaaren; es entsendet aber constant einen dünnen Verbindungszweig zum Nervus vagus nach innen und unten (Fig. I. bei 5′; 5′).

Bis hierher ist die Anordnung der Nerven auf beiden Seiten symmetrisch. Unterhalb des mittleren Halsknotens aber zeigen sich nicht unwesentliche constante Verschiedenheiten im Verlaufe der sympathischen Nerven beider Körperseiten. Nach dem Durchgang durch das Ganglion cervicale medium erscheint der Halsgrenzstrang beiderseits doppelt (Fig. I. bei 2′; 2′). Von seinen beiden Stämmen geht der äussere auf beiden Seiten als gesonderter Nerv nach unten über die Arteria subclavia*) hinweg zum Ganglion stellatum;

*) Obwohl die Clavicula bei Katzen fehlt, glauben wir doch der Einfachheit halber die Bezeichnung „Arteria subclavia“ beibehalten zu dürfen.

Digitized by Google

der innere verläuft nur linkerseits als gesonderter Nervenstrang zum genannten Ganglion, während er rechts unmittelbar nach seinem Austritt aus dem mittleren Halsknoten oder nach kurzer selbstständiger Bahn sich eng an den Nervus vagus anschmiegt, mit diesem ziemlich fest verwächst und erst in der Höhe der Recurrensschlinge, dicht an der Arteria subclavia, beinahe rechtwinklig vom Nervus vagus wieder nach aussen abzweigt, um sich gleichfalls zum Sternganglion zu begeben. Aus dem letzteren (Fig. I. bei 6; 6) tritt beiderseits der Brustgrenzstrang des Sympathicus als einfacher, dicker Nervenstamm wieder hervor (Fig. I. bei 2″; 2″).

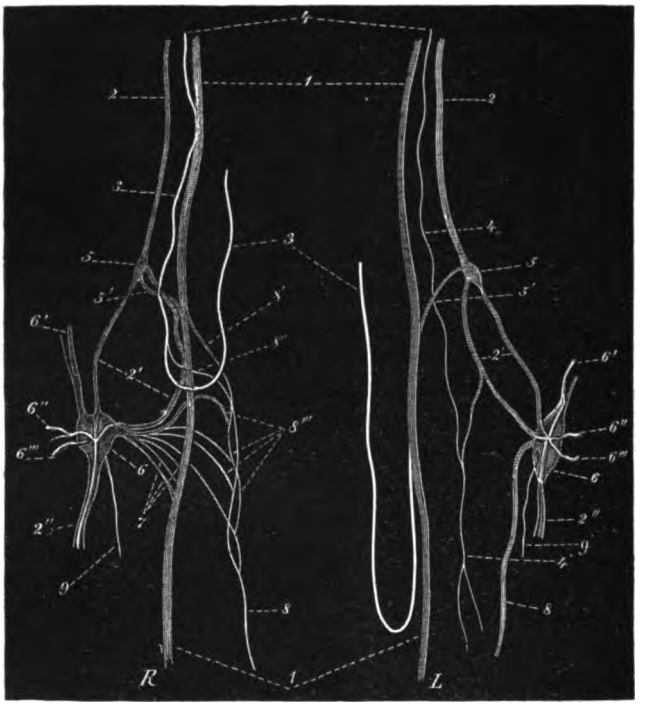
Das Ganglion stellatum (Fig. I. bei 6; 6), das als Vereinigung des bei Katzen niemals gesondert vorhandenen Ganglion cervicale infimum mit dem Ganglion thoracicum primum zu betrachten ist, liegt beiderseits in der Höhe und dicht am Wirbelende der ersten Rippe auf dem Musculus longissimus colli. Es ist unregelmässig spindel- oder birnförmig, 4—6 Mm. lang, 3 Mm. breit und 1½ Mm. dick. Eine Anzahl von 6—7 radienförmig mit ihm verbundener Nerven rechtfertigt die Benennung „Ganglion stellatum“ um so mehr, als die sämmtlichen aus markhaltigen Fasern bestehenden Nervenstämme, welche in das Ganglion einmünden und aus ihm wieder austreten, sich ungefähr in der Mitte der nach vorn gerichteten Fläche des Ganglions kreuzen und dadurch einen sechsstrahligen weissen Stern bilden. Diese „Inscription“ des Sternganglions ist indessen nur an ganz frischen Präparaten deutlich sichtbar. Bei sorgfältiger Präparation an frischen Leichen oder lebenden Thieren findet man, dass namentlich rechterseits ein Theil der am inneren Rande des Ganglion austretenden Nerven aus sogenannten grauen oder marklosen Nervenfasern besteht. Diese Fasern betheiligen sich niemals an der Bildung der oben beschriebenen sternförmigen Kreuzung auf der vorderen Fläche des Ganglions und verlieren sich unmittelbar im Körper des Ganglions. Aus solchen Fasern besteht auch grossentheils der aus dem Ganglion entspringende Nervus cardiacus e ganglio seu accelerator cordis (Fig. I. bei 8; 8).

Von den Rückenmarksnerven erhält das Sternganglion constant drei Rami communicantes, welche, wie man bei der Untersuchung mit der Lupe deutlich erkennt, aus je einem grauen und einem weissen markhaltigen Nervenfaserbündel bestehen. Der erste Ramus communicans (Radix longa bei Bezold und Schmiedeberg) (Fig. I. bei 6′; 6′) stammt aus dem sechsten und siebenten Paare der Spinalnerven, ist durch seine Länge vor den andern beiden Rückenmarkswurzeln des Ganglions ausgezeichnet und vereinigt sich mit diesem

Digitized by Google

am oberen Rande desselben. Die beiden andern Rami communicantes, welche am äussern Rande in das Ganglion eindringen (Fig. I. bei 6″, 6″; 6‴, 6‴), entspringen aus dem achten, resp. neunten Cervicalnervenpaar. Dicht an der Austrittsstelle des Brustgrenzstranges aus dem Ganglion mündet endlich zuweilen noch ein vierter Ramus communicans ein, der sich bis in den Nervus intercostalis primus hinein verfolgen lässt. Bezüglich der anatomischen Verhält-

Fig. I.



Plexus cardiacus und Ganglion stellat. der Katze Rechts (*R*) und Links (*L*) nach der Natur gezeichnet nach Entfernung der Arterien und Venen (ca. $1^1/_2$ natürliche Grösse).

1, 1 = Nervus vagus.
2 = Halsgrenzstrang des Sympathicus.
2′ = Doppelter Halsgrenzstrang zwischen Ganglion cervicale medium und Ganglion stellatum.
2″ = Brustgrenzstrang des Sympathicus.
3 = Nervus laryngeus inferior seu recurrens vagi.
4 = Nervus depressor, rechts sich im Vagusstamm verlierend, links gesondert zum Herzen verlaufend.
5 = Ganglion cervicale medium.
5′ = Verbindungszweig zwischen Gangl. cerv. med. und Nervus vagus.
6 = Ganglion stellatum.
6′ 6″ 6‴ = Rückenmarkswurzeln des Ganglion stellatum.
7 = Ramus communicans Gangl. stellat. cum vago.
8 = Nervus cardiacus e ganglio stellato.
8′ 8″ 8‴ = Wurzeln des Cardiacus.

nisse des Sterngangliens zu den Rückenmarksnerven besteht auf beiden Körperseiten Symmetrie. Die am inneren Rande aus dem Ganglion austretenden grauen Nerven (Nervi cardiaci e ganglio) dagegen verlaufen rechts wesentlich anders als links. Links geht

Digitized by Google

ein ansehnlicher Nervenstrang, meistens einfach, zuweilen auch mit zwei Wurzeln aus dem Ganglion entspringend, direct als Nervus cardiacus e ganglio sinister (Fig. I. bei 8) nach unten und etwas nach innen, durchbohrt das Pericardium an der Arteria pulmonalis und verliert sich auf dem linken Vorhofe und in der Musculatur des linken Herzventrikels. Auf seinem Wege nach unten communicirt dieser Nerv zuweilen durch dünne Zweige mit dem Depressor, seltener mit dem Vagus und niemals mit dem Recurrens.

Rechts entspringt anstatt dieses Nerven aus dem innern Rande des Ganglion eine Anzahl flacher grauer Nervenfaserbündel, von denen nur bisweilen ein dünner Faden gesondert zum Herzen sich begibt. In der Regel sieht man diese grauen Faserbündel nach drei verschiedenen Hauptrichtungen auseinandergehen. Zwei bis drei von ihnen senken sich constant nach kurzem geraden Verlauf nach innen und etwas nach unten in den Stamm des Nervus vagus ein, mit dessen Fasern sie sich mengen (Fig. I. 7) (Rami communicantes ganglii stellati cum nervo vago). Von den übrigen (Fig. I. bei 8‴) begibt sich ein kleiner Theil in nach oben convexem Bogen nach aufwärts zur Schlinge des Nervus recurrens s. laryngeus inferior, biegt aber dicht an derselben nach unten wieder um und verschmilzt mit dem noch übrigen grösseren Theil jener grauen Fasern, welche aus dem Ganglion unter dem Vagusstamm hinweg direct nach innen und dann nach unten gehen, zu einem ziemlich mächtigen Nervus cardiacus e ganglio, seu accelerator dexter (Fig. I. bei 8). Dieser verliert sich nach längerem gesonderten Verlauf auf der Trachea nach abwärts zuletzt an der Wurzel der Arteria pulmonalis. Bevor die einzelnen Wurzeln dieses Nerven zum gemeinsamen Stamme des Nervus cardiacus dexter zusammentreten, bilden sie häufig einen verwickelten Plexus, aus welchem die Arterien der Umgebung feine Zweigchen erhalten. Endlich entspringt etwas unterhalb des Ursprungs der zum Herzen verlaufenden Nerven beiderseits aus dem Sternganglion häufig ein gesonderter dünner Nerv (Fig. I. bei 9; 9), der sich in die Musculatur der Speiseröhre oder zum Lungenhilus begibt.

Bis hierher sind wir ausschliesslich dem Verlaufe der sympathischen Nerven gefolgt. Es muss nun aber noch derjenigen Fasern gedacht werden, welche der Nervus vagus oberhalb des Ganglion stellatum und der Nervus recurrens zum Herznervengeflechte am Halse abgeben.

Rechts entspringt in verschiedener Höhe oberhalb der Recurrensschlinge aus dem inneren Rande des Vagusstammes ein dünnes Nervenbündel, das nach längerem selbstständigen Verlauf als Nervus

Digitized by Google

cardiacus e vago (Fig. I. bei 8') sich meistens in den gemeinsamen Stamm des Nervus cardiacus e ganglio einsenkt. Ebenso erhält dieser letztere Nerv in der Regel Verstärkungen aus dem Nervus recurrens. Dieser entspringt rechterseits schon in der Höhe des sechsten Halswirbels aus dem Vagus, verläuft aber mit letzterem gemeinsam bis an die Arteria subclavia, und wendet sich dann erst, die genannte Arterie umschlingend, nach oben. Am andern Ende des absteigenden Schenkels der Schlinge gibt der Recurrens feine Nervenfäden ab, welche sich nach innen und unten wendend gleichfalls mit dem Cardiacus communis e ganglio zu vereinigen pflegen. (Fig. I. bei 8''). Die Entwirrung dieser Verhältnisse, welche die beigegebene Abbildung wiedergibt, gelingt nur mit Hülfe des Mikroskops. Bei makroskopischer Beobachtung scheint es, als ob aus dem aufsteigenden Schenkel der Recurrensschlinge ein ziemlich ansehnlicher Nerv entspränge und sich zum Herznervengeflecht begäbe. Das Mikroskop lehrt, dass dieser Nerv aus drei Fasergattungen verschiedener Herkunft besteht, von denen aber keine aus dem aufsteigenden Recurrens entspringt. Ein Theil stammt aus dem Vagus (Cardiacus e vago), ein anderer aus dem absteigenden Schenkel der Recurrensschlinge, und ein dritter besteht aus grauen Fasern, welche zum Cardiacus e ganglio gehören und dicht an der Recurrensschlinge wieder nach unten umbiegen.

Die scheinbar complicirten Verhältnisse des Plexus cardiacus der Katze lassen sich demnach im Wesentlichen auf einen beiderseitig getrennt zum Herzen verlaufenden Nervus cardiacus seu accelerans zurückführen, der linkerseits seine sämmtlichen Fasern aus dem Ganglion stellatum sammelt, rechts zum Theil mit dem Vagus verschmilzt und ausserdem Zuwachs vom Nervus vagus und recurrens erhält.

Die beiden Nervi cardiaci mit Einschluss der rechts zum Vagus gehenden grauen Zweige des Ganglion sind hauptsächlich die Bahnen der beschleunigenden sympathischen Herznerven der Katze und können daher auch kurz als Nervi acceleratores cordis bezeichnet werden.

Die beschriebenen anatomischen Verhältnisse sind bei der Katze so constant, dass wir unter ca. 60 Thieren nur einmal eine wesentliche Abweichung fanden, die darin bestand, dass das Ganglion cervicale medium selbstständige Rückenmarkswurzeln hatte und einen selbstständigen Nervus cardiacus zum Herzen entsandte. In allen übrigen Fällen entsprach der Nervenverlauf, unwesentliche Modificationen abgerechnet, der beigegebenen Abbildung.

Digitized by Google

Da es sich im Verlaufe unserer Untersuchungen sehr bald herausstellte, dass ausser den beiden NN. cardiaci e ganglio stellato das sympathische Herznervengeflecht der Katze keine den Herzschlag constant beschleunigenden Nerven enthält, so sind auch im Folgenden nur die Cardiaci eingehender berücksichtigt worden.

Die elektrische Reizung des Halsgrenzstranges oberhalb oder unterhalb des Ganglion cervicale medium brachte nur in vereinzelten Fällen eine Acceleration des Herzschlages hervor. Beim Kaninchen hatten bekanntlich v. Bezold und Bever die accelerirenden Fasern in der Radix longa des Sternganglion entdeckt. Ludwig und Schmiedeberg erhielten bezüglich dieser Wurzel keine constanten Resultate. Was unsere eigenen Versuche an Katzen hinsichtlich der functionellen Bedeutung der Verbindungen des Ganglion stellatum mit dem Rückenmark betrifft, so sind auch wir nicht glücklicher gewesen als die beiden zuletzt genannten Forscher. Doch enthält unser Beobachtungsmaterial zwei Versuche, wo die beschleunigende Wirkung der langen Rückenmarkswurzel des Ganglion unstreitig zu Tage tritt (s. Tab. auf S. 270, Versuch VII. 1. Hälfte); da aber ausserdem in drei Versuchen dieselbe Wurzel wiederholt ohne jede Wirkung auf den Herzschlag gereizt wurde, so darf man wohl annehmen, dass das Vorhandensein accelerirender Fasern in dersèlben nicht constant ist.

Die beiden andern Rückenmarkswurzeln sind wegen ihrer Kürze einer isolirten elektrischen Reizung sehr schwer zugänglich, so dass wir über ihre Beziehungen zu den beschleunigenden Herznerven zu keinen sichern Resultaten gelangen konnten.

Die Verstärkungen, welche der Cardiacus e ganglio stellato dexter aus dem Nervus vagus und recurrens erhält, wurden von uns gleichfalls mehrmals der isolirten Reizung unterworfen. Dabei fanden wir ein sehr wechselndes Verhalten dieser Fasern, indem bald eine Beschleunigung, bald eine Verlangsamung, häufig aber auch gar keine Veränderung der Schlagfolge des Herzens durch ihre Reizung erzielt wurde.

Was den Cardiacus dexter e ganglio stellato selbst betrifft, so ist es hinsichtlich des Reizeffectes ziemlich gleichgültig, ob man die Elektroden unmittelbar an der Austrittsstelle seiner sämmtlichen Wurzeln aus dem Ganglion oder weiter unten an den Stamm des Nerven ansetzt, nachdem er bereits einen Theil seiner Fasern an den Vagus abgegeben hat. Auch durch die gesonderte Reizung der in den Vagus einmündenden Faserbündel des Cardiacus dexter erzielt man constant eine Beschleunigung des Herzschlages.

Digitized by Google

Der Nervus cardiacus e ganglio stellato sinister bietet, Dank seinem von Anfang an isolirten Verlaufe, viel einfachere Verhältnisse dar, steht aber doch dem gleichnamigen Nerven der anderen Seite insofern nach, als seine beschleunigende Wirkung auf den Herzschlag eine geringere ist. Zur Demonstration des Nervus accelerator der Katze wird es sich daher immer empfehlen, den Cardiacus e ganglio dexter aufzusuchen und an seiner Ursprungsstelle, an dem Ganglion stellatum, zu reizen.

Methode der Untersuchung am lebenden Thiere.

Da der Verfasser bei andern Versuchen in letzter Zeit sehr häufig die Erfahrung gemacht hatte, dass die gegenwärtig im Handel befindlichen Curaresorten*) sich gegen die Herznerven keineswegs indifferent verhalten, so schien es angezeigt, die Acceleratorversuche an nicht curarisirten Thieren zu beginnen. Die ziemlich langwierige Operation der Freilegung des Nerven machte aber eine sichere Immobilisirung des Thieres unentbehrlich. Nach einigen erfolglosen Vorversuchen mit Opiumpräparaten griffen wir zum Chloroform, das sich schliesslich auch vollkommen brauchbar für unsere Zwecke erwies. Nachdem wir das Verhalten des Nervus accelerator an chloroformirten Thieren genugsam studirt hatten, wurde auch noch eine Versuchsreihe an curarisirten Thieren angestellt. Bezüglich des Chloroforms mögen noch einige Vorbemerkungen hier Platz finden.

Die Katzen wurden schon vor dem Aufbinden auf den Operationstisch unter einer entsprechend grossen Glasglocke bis zum Eintreten eines ruhigen Schlafes chloroformirt. Schlafend wurde dann das Thier geknebelt und in der Rückenlage festgebunden. Es folgte nun die Tracheotomie, um die Trachealcanüle mit einem kleinen Apparate zur weiteren Chloroformirung des Thieres während des Versuches zu verbinden. Zwischen zwei gabelförmigen Röhrenstücken, von denen das eine mit der Trachealcanüle, das andere mit der atmosphärischen Luft, resp. einer zu einem Blasebalg führenden Röhre communicirte, war eine doppelte Röhrenleitung hergestellt. Zwei correspondirende Zinken der Gabelröhren waren durch ein Stück weiten Gummischlauches verbunden, zwischen die beiden anderen war mittelst Gummiröhren eine kleine Spritzflasche ein-

*) Eine längere Versuchsreihe über die Wirkungen des Curare auf die Nervi vagi, vom Verfasser in Gemeinschaft mit Dr. Nussbaum angestellt und von diesem in seiner oben citirten Dissertation zum Theil schon mitgetheilt, wird demnächst in diesem Archiv publicirt werden.

Digitized by Google

geschaltet, auf deren Boden mit Chloroform getränkte Watte lag Wurde die Gummiröhre zwischen den beiden anderen Zinken der Gabelröhren mit einer Klemme abgeschlossen, so bezog das Thier seine Athmungsluft direct aus dem mit Chloroformdämpfen erfüllten Gefässe, während es umgekehrt reine Luft athmete, sobald die Klemme zwischen dem Chloroformgefässe und der in die Trachea führenden entsprechenden Gabelrohrzinke angelegt wurde. Diese Vorrichtung machte es möglich, die Chloroformzufuhr nach Belieben durch sehr einfache Handgriffe zu reguliren.

Die Chloroformnarkose tritt bei Katzen im Allgemeinen ziemlich schwer ein und ist auch von verhältnissmässig geringer Ausdauer. Sie musste daher häufig im Verlaufe des Versuches, wenn willkürliche Bewegungen des Thieres sein Erwachen ankündigten, erneuert werden, was nur mit Hülfe der beschriebenen oder einer ähnlichen Röhrenleitung bequem und ohne Zeitverlust zu bewerkstelligen ist. Eine gleichmässige Narkose ist eine Grundbedingung, ohne deren Erfüllung man keine schlagenden Resultate bei Accelerans-Versuchen erwarten darf. Sobald die Narkose ungenügend zu werden anfängt, treten Schwankungen im Blutdruck und in der Pulsfrequenz ein, innerhalb welcher die Effecte des gereizten Accelerators nicht mit Sicherheit zu erkennen sind.

Es mag noch hervorgehoben werden, dass die accelerirenden Herznerven auch in der tiefsten Chloroformnarkose ihre Erregbarkeit nicht einbüssen, auch wenn der tief gesunkene Blutdruck schon auf beinahe vollständige Lähmung der Vasomotoren hindeutet.

Da Katzen in der Regel grosse Mengen Chloroform ertragen, so verliert man nur äusserst selten ein Thier durch die Narkose. Katzen erst nach dem Aufbinden durch die Nase zu chloroformiren ist äusserst unzweckmässig, da die Thiere in Folge der stürmischen Reflexe, welche die Reizung der Nasenschleimhaut auslöst, in grosse Unruhe gerathen und leicht dyspnoisch werden.

Die Curarisirung geschah durch Injection 1proc. Lösungen des Giftes in die Jugularvene. Sowohl bei den curarisirten als auch bei den chloroformirten Thieren wurde künstliche Respiration eingeleitet, bei letzteren, weil in Folge der Präparation des Ganglion stellatum einseitiger Pneumothorax entstand. Die Lufteinblasungen wurden nach dem Tacte des Metronoms ausgeführt, und um eine zu rasche Abkühlung des Thieres während der verhältnissmässig langen Versuchsdauer abzuhalten, wurde die Luft, ehe sie in die Lungen kam, durch ein langes bleiernes Schlangenrohr geleitet, das mit heissem Wasser umgeben war; ausserdem war das Thier auch

Digitized by Google

durch einen die ganze Körperoberfläche umkleidenden zweiten Pelz warm gehalten.

Die Registrirung der Pulse und des Blutdrucks geschah mit Hülfe des Ludwig'schen Kymographion mit Quecksilbermanometer und fortlaufender Papierrolle und den sonstigen bekannten Vorrichtungen.

Die Präparation des Ganglion stellatum am lebenden Thiere bietet bei einiger Uebung und namentlich der gehörigen Geduld und Ausdauer zum Unterbinden der Gefässe keine Schwierigkeiten. Es gelang uns sehr bald, die ganze Operation in 28—30 Minuten zu vollenden. Dabei hat sich die pedantische Einhaltung folgender Methode als sehr nützlich erwiesen.

Die Haut wird vom Schildknorpel bis zur 3.—4. Rippe durch einen Schnitt getrennt, der nach jener Seite etwa fingerbreit von der Mittellinie abweicht, auf welcher das Ganglion blossgelegt werden soll. Die Musculi pectoralis major und minor durchtrennt man sodann unmittelbar am Sternum, wobei eine kleine Blutung aus der Muskelarterie durch eine auf kurze Zeit angelegte kleine Klemmpincette gestillt werden kann. Hierauf zerreisst man die am oberen Rande des Sternum und an der ersten Rippe sich anheftenden sehr zarten und mürben Halsmuskeln dicht an ihrem unteren Ansatzpunkte am Knochen mit stumpfen Instrumenten. Sie ziehen sich sofort nach oben zurück, und es kommt dann unter ihnen zunächst ein Venenplexus zum Vorschein, der aus den Venae jugularis externa, interna, subclavia und anonyma besteht. Alle diese Venenstämme, sowie auch die kleineren von unten und aussen in sie einmündenden Venen müssen doppelt unterbunden und zwischen den Ligaturen vorsichtig durchtrennt werden. Auf dem so gereinigten Operationsfelde erscheint nun der Plexus cervico-brachialis und an seiner unteren Grenze die Arteria axillaris. Die letztere wird sofort auf einem stumpfen Häkchen hervorgehoben, möglichst vom Bindegewebe isolirt und doppelt unterbunden. Wenn man nach der Durchschneidung zwischen den Ligaturen die Arterie an dem sie nach dem Herzen zu abschliessenden Faden etwas hervorzieht, so sieht man mehrere Aeste aus ihr und der Art. subclavia abgehen (AA. cervicalis ascendens, transversa scapulae, intercostalis suprema vertebralis, mammaria interna), welche alle der Reihe nach gleichfalls doppelt unterbunden und zwischen den Ligaturen durchtrennt werden müssen. Man zieht schliesslich die Arteria subclavia an der letzten Ligatur etwas aus dem Thorax hervor und unterbindet sie nochmals möglichst tief unten, so dass noch ein beträcht-

Digitized by Google

liches Stück von ihr abgeschnitten werden kann. Lässt man jetzt die Ligatur los, so zieht sich die elastische Arterie soweit zurück, dass die Recurrensschlinge frei wird und alsbald auch die vom Ganglion stellatum ausmündenden Nerven sichtbar werden. Um zu diesen selbst zu gelangen, muss aber nothwendig die erste Rippe möglichst nahe an ihren beiden Enden durchtrennt und ausgelöst werden, was man mit einer schwachen Knochenzange ausführen kann. Man sieht nun bei zweckmässiger Beleuchtung das Sternganglion vor sich, befreit es mit Pincette und Häkchen vorsichtig von dem umhüllenden fettreichen Bindegewebe und isolirt den Nervus cardiacus unmittelbar an seiner Ursprungsstelle aus dem Ganglion durch einen stumpfen Haken von dem rechts eng an ihm anliegenden zweiten Stamm des Halssympathicus. Nach Anlegung einer feinen Ligatur möglichst nahe am Ganglion — der schwierigste Moment der Operation, weil der Faden bei der tiefen Lage des Ganglion sehr leicht nach oben abgleitet — wird der Cardiacus jenseits der Ligatur am Ganglion durchtrennt und kann nun ohne jede Zerrung mit Hülfe stumpfer Haken auf eine so lange Strecke isolirt werden, dass die isolirte Reizung mit feinen Elektroden ohne alle Schwierigkeit gelingt.

Auch alle anderen Aeste des Herznervengeflechtes können durch diese Methode isolirt werden, wenn man sich durch genügendes anatomisches Studium ihre Lage eingeprägt hat.

Ergebnisse der Reizung der Nervi cardiaci s. acceleratores e ganglio stellato.

Die aus dem Ganglion stellatum hervorgehenden und theils im Vagusstamm, theils als selbstständige NN. cardiaci zum Herzen verlaufenden Nerven haben wir an 20 Katzen im Ganzen 145 mal gereizt und nur zweimal bezüglich ihrer beschleunigenden Wirkung auf den Herzschlag ein negatives Resultat erhalten. Es kann somit hinsichtlich ihrer physiologischen Bedeutung kein Zweifel mehr bestehen.

Dass die beobachtete Beschleunigung wirklich Folge der Reizung war, wird wohl kaum zu beweisen nöthig sein. Es sei nur erwähnt, dass wir mit besonderer Sorgfalt auf möglichst isolirte Reizung der Nerven achteten.

Ehe wir nun auf eine Besprechung der Detailergebnisse eingehen, müssen wir angeben, auf welche Weise dieselbe gewonnen, d. h. aus den Curven berechnet wurden. Wir sind hierbei dem Vorgange von Ludwig, Schmiedeberg und Bowditch gefolgt. Die Pulsfrequenz wurde für 10 Secunden gezählt und die während der

Digitized by Google

Reizung und Nachwirkung der Reizung erreichte mit der ursprünglichen, resp. jeder Reizung unmittelbar vorangehenden verglichen. Durch Subtraction der letzteren von dem während oder nach der Reizung erreichten Maximum erhielt man den durch die Reizung erzielten maximalen Zuwachs für die bestimmte Zeiteinheit in 10 Secunden. Das Verhältniss dieser Zahl zur Zahl der ursprünglichen Pulsfrequenz wurde dann auf 100 umgerechnet und so sind die Procentzahlen für die Beschleunigung gewonnen.

In der Arbeit von Bowditch*) über die Interferenz der retardirenden und beschleunigenden Herznerven ist darauf hingewiesen, dass für eine genaue Auswerthung der einzelnen Reizeffecte die Kenntniss des Gesammtzuwachses unumgänglich nöthig ist, welchen der Herzschlag während einer ganzen Erregungswelle des Accelerans (also die Nachwirkung nach dem Aufhören der Reizung mit eingerechnet) erfahren hat. Diese Zahlen allein geben das genaue Maass, wieviel mehr Arbeit das Herz in Folge der Reizung des Accelerators geleistet hat. Um sie zu erhalten, ist aber eine genaue Abgrenzung der Acceleratorwirkung nothwendig. Man kann die Wirkung dieses Nerven erst dann als abgelaufen ansehen, wenn die Frequenz des Herzschlages für die Zeiteinheit wieder den Werth erreicht hat, den sie vor der Reizung besass.

Abgesehen davon, dass man in vielen Versuchen neue Reizungen eintreten lässt, ehe die Frequenz ihren vorherigen Stand wieder erreicht hat, kommen hierbei auch noch spontane, von der Reizung des Accelerator unabhängige Schwankungen der Pulsfrequenz in Betracht. Ohne Zweifel lässt sich trotzdem bei sorgfältiger Anordnung der Versuchsbedingungen in jedem Versuche eine Reihe von Reizungen ausführen, welche die Berechnung des Gesammtzuwachses gestatten.

Da es uns zunächst auf die Untersuchung des Accelerator der Katze im Allgemeinen ankam und wir dabei möglichst viele Reizungen beobachten wollten, so haben wir uns vor der Hand mit der von Schmiedeberg geübten Berechnung unserer Resultate begnügt. Dieselben sind namentlich lückenhaft bezüglich des Verhältnisses zwischen Reizstärke und Reizeffect einerseits, da wir fast ausnahmslos maximale Reize anwandten, und Reizdauer und Reizeffect andererseits. Von den ausgeführten 145 Reizungen wurden 101 ausgezählt und in der beifolgenden Tabelle (s. S. 267 u. f.) zusammengestellt, die wohl ohne weitere Erklärung verständlich ist. Da, wie schon

*) l. c.

Digitized by Google

Tabellarische Zusammenstellung von 101 Reizungen der accelerirenden Herznerven der Katze.

Nummer des Versuchs.	Namen der gereizten Nerven.	Nummer der Reizung.	Dauer der Reizung.	Rollenabstand in Millimeter.	Pulsfrequenz in 10 Secunden: vor der Reizung. II.	vor der Reizung. I.	während der Reizung. I.	während der Reizung. II.	während der Reizung. III.	während der Reizung. IV.	nach der Reizung. I.	nach der Reizung. II.	nach der Reizung. III.	nach der Reizung. IV.	Beschleunigung des Pulses in pCt. berechnet.	Bemerkungen.
I.	N. cardiacus (e ganglio stellato et N. recurrente) dexter.	I.	20″	150	25	26	30	28	—	—	27	25	—	—	20,0	Katze in tiefer Choroformnarkose.
		II.	30″	150	—	24	25	30	—	—	27	24	—	—	25,0	
		III.	30″	120	23	23	25	28	30	—	25	25	24	—	30,4	
		IV.	30″	120	25	25	27	29	29	—	31	28	25	—	24,0	
		V.	40″	140	25	26	29	29	31	31	29	28	24	—	24,0	Nach Reizung V. Nerv. vagus dext. durchschnitten.
		VI.	30″	150	26	26	26	32	32	—	31	28	26	—	21,5	
II.	Ramus cardiacus e N. recurrente.	I.	30″	150	20	21	21	20	20	—	21	21	—	—	0	Katze in tiefer Chloroformnarkose.
		II.	30″	150	23	23	23	22	22	—	23	23	—	—	0	
		III.	30″	150	31	31	32	31	32	—	32	32	—	—	0	
	Ramus communicans ganglii stellati dextri cum Nervo vago dextro.	I.	20″	150	28	29	29	33	—	—	32	31	28	—	17,8	
		II.	20″	150	25	26	26	32	—	—	31	28	25	—	24,0	
		III.	30″	150	—	24	26	33	29	—	26	23	—	—	37,5	
		IV.	20″	150	21	21	26	28	—	—	25	23	—	—	33,3	
		V.	20″	150	19	19	28	34	—	—	32	30	25	23	68,4	
		VI.	20″	150	23	23	28	32	—	—	27	26	—	—	39,1	
		VII.	30″	150	26	27	29	33	30	—	—	—	—	—	26,9	
		VIII.	20″	150	21	21	23	25	—	—	27	24	—	—	27,6	Sehr tiefe Narkose. Blutdr. bis auf 42 Mm. Hg. gesunken.
		IX.	40″	150	24	24	26	26	26	26	26	24	—	—	8,3	
		X.	30″	100	—	25	26	26	30	—	32	32	30	30	28,8	

Digitized by Google

Nummer des Versuchs.	Namen der gereizten Nerven	Nummer der Reizung.	Dauer der Reizung.	Rollenabstand in Millimeter.	Pulsfrequenz in 10 Secunden. vor der Reizung. II.	vor der Reizung. I.	während der Reizung. I.	während der Reizung. II.	während der Reizung. III.	während der Reizung. IV.	nach der Reizung. I.	nach der Reizung. II.	nach der Reizung. III.	nach der Reizung. IV.	Beschleunigung des Pulses in pCt. berechnet.	Bemerkungen.
III.	Ramus communicans ganglii stellati dextr. cum nervo vago dextro.	I.	20″	140	—	23	24	29	—	—	27	25	—	—	31,8	Katze in tiefer Chloroformnarkose.
		II.	20″	140	18	19	24	27	—	—	26	23	—	—	50,0	
		III.	20″	140	22	22	27	32	—	—	31	27	25	24	40,9	
		IV.	30″	140	22	22	28	27	26	—	24	22	—	—	27,2	
		V.	30″	120	—	22	25	27	24	—	22	21	—	—	22,7	Zwei Reizungen des Ramus cardiac. e nerv. recurrent. dextr. sind ohne Einfluss auf die Pulsfrequenz wie in Versuch II.
IV.	Ramus communicans ganglii stellati dextri cum nervo vago dextro.	I.	20″	200	33	33	35	36	—	—	33	33	—	—	9,0	Katze in tiefer Chloroformnarkose.
		II.	20″	150	33	33	34	39	—	—	38	36	32	—	22,0	
		III.	20″	180	—	31	34	37	—	—	36	35	30	—	20,0	
		IV.	20″	180	28	30	31	41	—	—	36	32	27	—	46,0	
		V.	20″	200	27	28	32	37	—	—	35	30	26	—	32,0	
		VI.	30″	250	—	27	29	35	35	—	30	28	28	—	29,0	
		VII.	20″	160	31	31	37	38	—	—	36	32	—	—	22,5	
		VIII.	30″	160	33	33	35	39	41	—	39	37	34	32	24,1	
		IX.	20″	150	30	30	32	36	—	—	35	31	30	—	20,0	
		X.	30″	150	30	30	32	37	35	—	34	29	25	—	32,0	
		XI.	30″	150	26	25	30	40	35	—	35	34	28	—	53,5	
		XII.	50″	150	32	32	32	36	38	38	37	38	35	34	18,7	
		XIII.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Der Nerv wird zwei Minuten lang ununterbrochen gereizt (150 R.-A.). Eine Minute vor der Reizung betrug die Frequenz pro Minute 177. Während der Reizung 226 und 238. Die erste Minute nach der Reizung 180.

Digitized by Google

Nummer des Versuchs.	Name der gereizten Nerven.	Nummer der Reizung.	Dauer der Reizung.	Rollenabstand in Millimeter.	Pulsfrequenz in 10 Secunden: vor der Reizung. II.	vor der Reizung. I.	während der Reizung. I.	während der Reizung. II.	während der Reizung. III	während der Reizung. IV.	nach der Reizung. I.	nach der Reizung. II.	nach der Reizung. III.	nach der Reizung. IV.	Beschleunigung des Pulses in pCt. berechnet.	Bemerkungen.
V.	Cardiacus dexter e ganglio stellato.	I.	20″	150	—	25	26	29	—	—	30	28	26	25	20,0	Katze in tiefer Chloroformnarkose.
		II.	20″	150	—	25	28	31	—	—	30	29	27	—	24,0	
		III.	30″	150	—	27	27	32	32	—	31	28	—	—	18,5	
		IV.	30″	150	—	27	27	30	31	—	31	30	27	—	14,8	
		V.	30″	150	—	25	28	31	31	—	31	31	28	28	24,0	
		VI.	30″	150	26	27	28	33	32	—	30	32	29	28	26,0	
		VII.	20″	150	23	23	27	32	—	—	28	28	—	—	39,1	
VI.	Cardiacus sinister e ganglio stellato sinistro.	I.	20″	150	28	26	30	33	—	—	30	29	26	—	26,9	Katze in tiefer Chloroformnarkose.
		II.	20″	140	27	25	27	29	—	—	29	29	—	—	16,0	
		III	30″	140	—	28	28	30	29	—	28	—	—	—	7,1	
		IV.	20″	130	—	25	30	33	—	—	33	28	29	28	32,0	
		V.	20″	130	—	25	28	31	—	—	33	29	27	—	32,0	
		VI.	40″	130	—	24	28	27	29	25	25	—	—	—	20,8	
		VII.	40″	130	—	27	28	27	33	28	28	26	25	—	22,2	
		VIII.	40″	130	25	23	27	30	28	28	29	26	26	24	30,4	
VII.	Erste Rückenmarkswurzel des linken Ganglion stellatum.	I.	30″	150	—	21	24	22	23	—	26	—	—	—	14.2	Katze in tiefer Chloroformnarkose.
		II.	30″	150	—	25	26	26	27	—	25	—	—	—	8,0	
		III.	30″	150	—	24	24	26	33	—	37	41	41	—	70,8	
		IV.	20″	150	—	23	24	26	—	—	25	23	–	—	13,0	Bei der V. Reizung riss der Nerv ab. Es wurde nun der Cardiacus e gangl. präparirt.

Digitized by Google

Nummer des Versuchs.	Namen der gereizten Nerven.	Nummer der Reizung.	Dauer der Reizung.	Rollenabstand in Millimeter.	Pulsfrequenz in 10 Secunden: vor der Reizung. II.	vor der Reizung. I.	während der Reizung. I.	während der Reizung. II.	während der Reizung. III.	während der Reizung. IV.	nach der Reizung. I.	nach der Reizung. II.	nach der Reizung. III.	nach der Reizung. IV.	Beschleunigung des Pulses in pCt. berechnet.	Bemerkungen.
VII.	Cardiacus e ganglio stellato sinistro.	I.	40″	150	20	20	22	22	22	23	23	22	20	—	15,0	
		II.	30″	150	23	24	25	25	24	—	23	—	—	—	8,6	
		III.	40″	150	25	25	27	24	25	24	26	23	23	—	8,0	
		IV.	40″	150	24	25	25	24	24	28	25	24	24	—	16,6	
		V.	40″	150	25	25	25	26	27	25	23	24	—	—	8,0	
VIII.	Cardiacus e ganglio stellato sinistro.	I.	30″	150	31	31	32	35	37	—	37	33	33	—	19,3	Katze in tiefer Chloroformnarkose.
		II.	30″	150	32	32	30	33	38	—	37	35	33	—	18,7	
		III.	30″	150	—	23	26	26	30	—	32	31	—	—	30,4	In demselben Versuche wurden ausserdem die drei Rückenmarkswurzeln des Gangl. stell. mehrmals gereizt, aber ohne jede beschleunigende Wirkung auf die Pulsfrequenz.
IX.	Cardiacus e ganglio stellato dextro.	I.	20″	200	30	32	36	35	—	—	37	41	36	34	28,1	Starker Kater; durch 0,01 Grm. Curare vergiftet. Künstliche Respiration. In diesem Versuche ist fast jede Reizung des Cardiacus von plötzlicher bedeutender Drucksteigerung gefolgt, welche bis 32 pCt. vom normalen Blutdruck beträgt.
		II.	20″	180	—	32	39	42	—	—	46	42	40	35	43,7	
		III.	20″	180	34	34	38	41	—	—	44	42	40	38	29,4	
		IV.	30″	180	33	36	42	40	?	—	43	41	38	—	22,8	
		V.	30″	180	34	34	40	41	44	—	44	40	40	47	29,4	
		VI.	30″	160	36	36	44	44	44	—	44	44	43	43	22,2	
		VII.	20″	160	—	34	36	42	—	—	42	40	42	38	23,5	
		VIII.	50″	150	35	35	37	43	40	42*	43	39	39	36	22,8	* Während der V. 10″ der Reizung betrug die Pulsfrequenz 40.
		IX.	20″	150	—	35	36	39	—	—	40	38	—	—	14,2	
		X.	20″	150	37	37	42	41	—	—	41	41	40	39*	13,5	* Während der V., VI. u. VII. 10″ nach der Reizung die Pulsfrequenz 38, 37, 35.

Digitized by Google

Nummer des Versuchs.	Namen der gereizten Nerven.	Nummer der Reizung.	Dauer der Reizung.	Rollenabstand in Millimeter.	Pulsfrequenz in 10 Secunden: vor der Reizung: II.	vor der Reizung: I.	während der Reizung: I.	während der Reizung: II.	während der Reizung: III.	während der Reizung: IV.	nach der Reizung: I.	nach der Reizung: II.	nach der Reizung: III.	nach der Reizung: IV.	Berechnung des Pulses in pCt. berechnet.	Bemerkungen.
X.	Cardiacus e ganglio stellato dextro.	I.	20''	160	31	33	35	42	—	—	42	40	40	38	35,4	Curarisirte Katze.
		II.	20''	160	—	36	40	43	—	—	45	42	38	—	25,0	
		III.	20''	160	—	38	43	42	—	—	43	43	40	—	13,1	
		IV.	20''	160	—	35	38	42	—	—	38	—	—	—	20,0	
		V.	30''	160	—	32	36	39	38	—	37	—	—	—	21,8	
		VI.	30''	160	—	32	34	37	37	—	—	—	—	32	15,6	
		VII.	50''	150	—	32	35	35	35	36	34	—	—	—	12,5	
IX.	Cardiacus e ganglio stellato dextro.	I.	20''	300	—	33	33	33	—	—	32	33	—	—	0	Curarisirte Katze.
		II.	20''	250	—	32	34	35	—	—	33	33	—	—	9,3	
		III.	20''	200	—	33	34	38	—	—	38	34	—	—	15,1	
		IV.	30''	200	—	34	34	37	38	—	39	37	35	33	14,7	
		V.	40''	180	—	33	34	38	39	38	36	35	34	—	18,1	
		VI.	50''	160	—	33	33	37	39	38	38	37	35	34	18,1	
		VII.	30''	160	—	32	35	36	38	—	37	34	—	—	18,7	
XII.	Cardiacus e ganglio stellato dextro.	I.	30''	160	—	29	31	35	36	—	38	—	—	34	31,0	Curarisirte Katze.
		II.	20''	150	—	24	28	40	—	—	39	30	34	30	66,0	
		III.	20''	160	—	26	31	34	—	—	34	—	—	—	30,7	
		IV.	30''	160	—	25	28	32	30	—	—	—	—	24	28,0	
		V.	40''	160	—	25	28	30	31	31	31	29	—	—	24,0	
		VI.	30''	160	—	24	27	30	30	—	30	29	—	—	25,0	
XIII.	Cardiacus e ganglio stellato dextro.	I.	20''	180	—	31	32	38	—	—	37	35	31	—	22,5	Curarisirte Katze.
		II.	10''	180	—	30	35	—	—	—	—	35	33	30	16,6	
		III.	20''	180	—	28	32	38	—	—	38	34	33	—	35,7	
		IV.	20''	180	—	27	30	33	—	—	35	33	—	—	29,6	
		V.	10''	180	—	27	27	—	—	—	34	33	31	—	25,9	
		VI.	20''	180	—	30	32	34	—	—	37	34	33	31	23,3	
		VII.	20''	180	—	26	28	32	—	—	34	30	—	—	30,7	
		VIII.	20''	180	—	26	32	?	—	—	?	36	33	32	38,4	

Digitized by Google

die früheren Autoren fanden und wir bestätigen können, zwischen den Schwankungen der Pulsfrequenz und des Blutdruckes während einer Acceleratorreizung keine gesetzmässigen Beziehungen aufzufinden sind, so haben wir der Raumersparniss und Uebersichtlichkeit zu Liebe, die Angaben des Blutdrucks in dieser Tabelle ganz fortgelassen.

Aus dieser Tabelle ist zunächst ersichtlich, dass die durch den Accelerator bedingte Pulsbeschleunigung in den weiten Grenzen von 7—70 pCt. schwankt. Ordnen wir aber die 97 wirksamen Reizungen in aufsteigender Reihe von je 10 zu 10 pCt. so finden wir:

1.	eine Beschleunigung von		1—10 pCt.	8	mal.
2.	„	„	„ 11—20 „	22	„
3.	„	„	„ 21—30 „	42	„
4.	„	„	„ 31—40 „	17	„
5.	„	„	„ 41—50 „	3	„
6.	„	„	„ 51—60 „	2	„
7.	„	„	„ 61—70 „	3	„
				97	

Der häufigst beobachtete Zuwachs zur Schlagfolge des Herzens nach Acceleransreizung schwankte sonach in den engeren Grenzen von 21—30 pCt. Werthe unter 10 und über 40 kommen sehr selten zur Beobachtung.

Bezüglich des Ablaufes der Acceleransreizungen stimmen unsere Ergebnisse zunächst insofern genau mit denen Schmiedeberg's und Bowditch's überein, als auch der Accelerator des Katzenherzens ein relativ langes Stadium der latenten Reizung zu durchlaufen hat, ehe seine Wirkung deutlich zu Tage tritt. Zur Illustration dieser Thatsache wurden folgende Zahlen aus der Tabelle berechnet:

Es wurden angestellt:

I. 44 Reizungen von 20 Secunden Dauer. Das Maximum der Beschleunigung wurde beobachtet:

32	mal	während	der	2. 10″	der	Reizung
10	„	„	„	1. 10″	nach der	Reizung
2	„	„	„	2. 10″	„ „	„
44.						

II. 34 Reizungen von 30 Secunden Dauer. Das Maximum der Beschleunigung trat ein:

2	mal	während	der	1. 10″	der	Reizung,
15	„	„	„	2. 10″	„	„

Digitized by Google

8 mal während der 3. 10″ der Reizung,
7 „ „ „ 1. 10″ nach der Reizung,
2 „ „ „ 2. 10″ „ „ „
34.

III. 11 Reizungen von 40 Secunden Dauer. Das Maximum der Beschleunigung erfolgte:
2 mal während der 1. 10″ der Reizung,
1 „ „ „ 2. 10″ „ „
6 „ „ „ 3. 10″ „ „
2 „ „ „ 4. 10″ „ „
11.

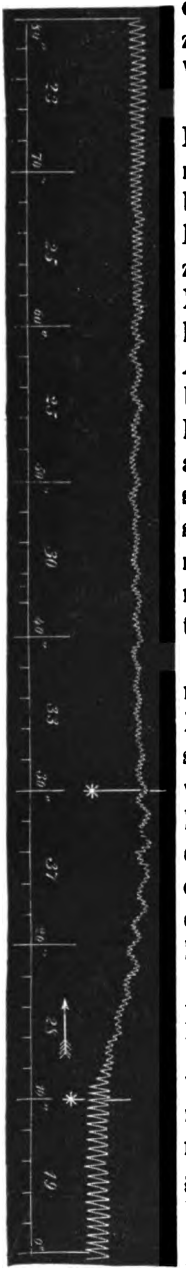
Es ergibt sich somit, dass das Maximum der Beschleunigung in der Mehrzahl der Fälle in den zweiten 10 Secunden der Reizung zu Stande kommt. Da nach den übereinstimmenden Beobachtungen der Autoren, sowie auch nach den unsrigen die Beschleunigung rasch ihr Maximum erreicht, so erhellt aus denselben Zahlen, dass die Dauer der latenten Reizung des Accelerans der Katze durchschnittlich 5—10 Secunden beträgt. Wie sich dieses Verhalten unter dem Einfluss häufig wiederholter oder sich in langen Zwischenräumen folgender Reizungen gestaltet, lässt sich aus unseren Tabellen und Curven nicht ermitteln und ist daher eine Frage für spätere Untersuchungen.

Die obigen Zahlen lassen nicht verkennen, dass auch bezüglich der Dauer der latenten Reizung erhebliche Schwankungen existiren. Doch erkennen wir aus ihnen unzweideutig, dass das Maximum der Beschleunigung nur bei kurzer Reizdauer (10—20 Secunden) häufig in die Zeit der Nachwirkung fällt. Auch in Hinsicht der langen Nachwirkung, welche auf seine Reizung zu folgen pflegt, kommt der Nervus accelerator der Katze mit dem der anderen bisher untersuchten Thiere überein. Nach mehreren aus unseren Versuchen gewonnenen Daten hat es den Anschein, als ob bis zu einem gewissen Punkte die Dauer der Nachwirkung mit der Dauer der Reizung zunähme. Die Reizungen von 30 und 40 Secunden Dauer zogen längere Nachwirkungen nach sich als solche von 10—20 Secunden Dauer. Dagegen fehlte zuweilen jede Nachwirkung, wenn man den Accelerator 50 Secunden und namentlich wenn man ihn über eine Minute lang reizte.

Die in diesem Sinne sprechenden Beobachtungen sind indessen nicht zahlreich genug, um das geschilderte Verhalten als charakteristisch bezeichnen zu dürfen; es fehlte uns auch nicht an Befunden,

Digitized by Google

Fig. II.



welche gegen eine feste Beziehung zwischen Dauer des Reizes und der Nachwirkung sprachen. Auch zur Entscheidung dieser Frage müssten demnach neue Versuche mit besonderen Cautelen angestellt werden.

Was den Einfluss der Intensität des angewandten Reizes auf die Grösse des Reizeffectes betrifft, so können wir nur für die Katze bestätigen, was Schmiedeberg für den Hund ermittelt hat, dass nämlich die Erregbarkeit des Accelerans für elektrische Reize ziemlich gering ist. Stromstärken, welche auf den Nervus vagus applicirt gerade noch maximale Effecte hervorrufen, sind in der Regel zu schwach, um den Accelerator überhaupt in Thätigkeit zu versetzen. Unser Elektromotor bestand in einem Grove'schen Elemente, das einen grossen Schlitten-Inductionsapparat nach Du Bois-Reymond in Bewegung setzte. Rollenabstände über 200 Millimeter erwiesen sich meistens als schwache oder unwirksame Anordnung. Es wurde aber auch der Reizeffect nicht mehr merklich gesteigert, wenn man den Rollenabstand über 120 Millimeter hinaus verkleinerte.

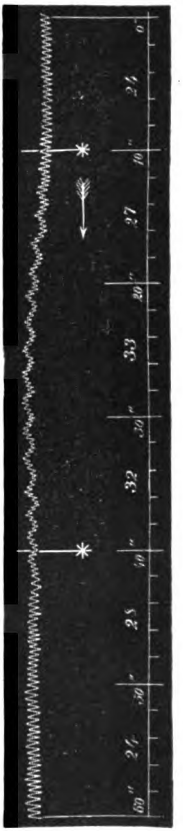
Wie sich der Accelerator gegen andere Kategorieen von Reizen verhält, ist eine noch offene Frage. Dass er durch mechanische Reize: Zug, Druck, Durchschneidung etc. nicht in Erregung versetzt wird, hatten wir häufig genug Gelegenheit zu constatiren. (von Bezold hatte im Gegensatz hierzu gefunden, dass die Radix longa des Ganglion stellatum der Kaninchen auf mechanische Reize sehr lebhaft reagirt.) Ueber chemische und thermische Reize haben wir gar keine Erfahrungen gesammelt.

Nicht unwesentlich weicht der Accelerator in Hinsicht der Ermüdung durch elektrische Reize vom Vagus ab. Es ist uns zweifelhaft, ob man überhaupt von einer Ermüdung dieses Nerven sprechen darf, nachdem wir ihn zu wiederholten Malen mit maximalen Stromstärken zwei Minuten lang unausgesetzt gereizt haben, ohne eine Abnahme der Wirkung im Verlaufe der Reizung wahrnehmen zu können. Als Beleg hierfür führen wir folgendes Beispiel an. In Versuch XIV. betrug die Pulsfrequenz innerhalb 60

Digitized by Google

Secunden vor der Reizung des Nervus accelerator dexter 177 Schläge. Während einer Reizung von 120 Secunden Dauer war die Schlagzahl in den ersten 60 Secunden 226, in den zweiten 60 Secunden 234, in den 60 Secunden, welche auf diese Reizungen folgten, zählte der Puls wieder 180 Schläge. Der Zuwachs in der ersten Minute betrug demnach 49, in der zweiten 57, während der ganzen Reizung 106 Schläge. Es musste auffallen, dass bei dieser sowie bei anderen Reizungen, welche über eine Minute dauerten, keine oder nur eine sehr schwache Nachwirkung zur Beobachtung kam, bleibt aber weiteren experimentellen Studien vorbehalten, diese seltsamen Thatsachen theoretisch zu verwerthen.

Fig. III.



Wir haben noch einige Worte über die Wirkungen der Acceleratorenreizung auf den Blutdruck hinzuzufügen. In der Mehrzahl der Fälle wird gleichzeitig mit der Zunahme der Pulsfrequenz eine geringfügige Steigerung des Blutdrucks (um circa 5 Mm.) beobachtet; sehr häufig bleibt die arterielle Spannung auch ganz unverändert, oder sinkt um einige Millimeter, während grössere Schwankungen nur in vereinzelten Fällen wahrgenommen werden.

Ganz constant dagegen ist die Erscheinung, dass die einzelnen Pulswellen während der Reizung des Accelerators flacher werden, wie dies gleichfalls Schmiedeberg bereits bei Hunden beobachtet hat. Zur Veranschaulichung dieser Verhältnisse sind zwei Facsimiles von Curvenstücken während der Acceleratorreizung bei einer curarisirten Katze beigegeben (Fig. II. u. III.).

Aus der obigen Tabelle (S. 267 ff.) geht unzweideutig hervor, dass die Maximalwerthe, zu welchen die Schlagfolge des Herzens durch Acceleratorreizung für eine bestimmte Zeiteinheit gesteigert wird, in sehr weiten Grenzen variiren, und es ergibt sich naturgemäss hiernach die Frage, in welchem Verhältnisse die durch die Reizungen erzeugten Zuwachse zu den Zahlen stehen, welche die Pulsfrequenz vor jeder Reizung repräsentirt.

Vor Allem müssen wir hervorheben, dass in unseren Versuchen die Pulsfrequenz nur annähernd bis an die Grenze sich erhob, bis zu welcher in Folge anderer Eingriffe die Schlagfolge des Katzen-

Digitized by Google

herzens gesteigert werden kann. Bei der Durchmusterung einer Anzahl von mehr als 100 Versuchen an Katzen fanden wir, dass die Pulszahl dieser Thiere pro 10 Secunden nicht selten über 50 Schläge sich erhebt. Die höchste Zahl, die wir auffinden konnten, betrug 58 Schläge für 10 Secunden (348 in der Minute) und betraf ein mit Ammoniak vergiftetes Thier. Auch bei der Delphinin- und Barytvergiftung kommen häufig Zahlen über 50 pro 10 Secunden vor, während der Puls nach Atropinvergiftung und Vagusdurchschneidung selten 46 Schläge erreicht, eine Zahl, welche bisweilen auch durch Acceleratorreizung erzielt werden kann.

Diese Betrachtungen lehren uns offenbar, dass durch die elektrische Reizung der beschleunigenden Herznerven das Herz noch nicht zu den maximalen Arbeitsleistungen gebracht werden kann, welche einige Gifte (Ammoniaksalze, Barytsalze, Delphinin) hervorzurufen im Stande sind. Denn in unseren 145 Reizungen wurde die Schlagzahl 50 pro 10 Secunden niemals, die Zahl 46 nur in einzelnen Fällen erreicht.

Die von mir angestellten Versuche betrafen chloroformirte und curarisirte Thiere. Bei ersteren war nun die normale Pulsfrequenz durchschnittlich bedeutend geringer als bei den letzteren; beifolgende Zahlenzusammenstellung gibt hierüber Aufschluss.

A. Chloroformirte Thiere:

Pulsfrequenz	von	15—19	Schlägen	in	10	Secund.	2	mal	beobachtet
„	„	20—24	„	„	„	„	20	„	„
„	„	25—29	„	„	„	„	27	„	„
„	„	30—35	„	„	„	„	11	„	„
							60.		

B. Curarisirte Thiere:

Pulsfrequenz	von	15—19	Schlägen	in	10	Secund.	0	mal	beobachtet
„	„	20—24	„	„	„	„	2	„	„
„	„	25—29	„	„	„	„	9	„	„
„	„	30—34	„	„	„	„	18	„	„
„	„	35—40	„	„	„	„	8	„	„
							37.		

oder in Procent-Zahlen:

Pulsfrequenz	von	15—19	Schlägen	in	10"	bei	chloroformirten	Thieren	3,3	pCt.
„	„	„ „	„	„	„	„	curarisirten	„	0,0	„
„	„	20—24	„	„	„	„	chloroformirten	„	33,3	„
„	„	„ „	„	„	„	„	curarisirten	„	5,4	„
„	„	25—29	„	„	„	„	chloroformirten	„	45,0	„
„	„	„ „	„	„	„	„	curarisirten	„	24,3	„
„	„	30—34	„	„	„	„	chloroformirten	„	18,3	„
„	„	„ „	„	„	„	„	curarisirten	„	48,6	„
„	„	35—40	„	„	„	„	chloroformirten	„	0,0	„
„	„	„ „	„	„	„	„	curarisirten	„	13,5	„

Digitized by Google

Ständen uns für alle die ausgeführten Reizungen die Werthe des Totalzuwachses während der ganzen Erregungsphase des Nerven zu Gebote, so könnten wir mit Zuhülfenahme obiger Zahlen entscheiden, ob der Zuwachs im geraden oder umgekehrten Verhältniss zu der Pulsfrequenz vor der Reizung steht. Führen wir die Berechnung mit den Werthen aus, welche sich für die durch die Reizung erhaltenen Maxima in der Zeiteinheit ergeben haben, so finden wir, dass, alle Versuche zusammengenommen, der mittlere Zuwachs nach Acceleratorreizung betrug:

1. bei einer Frequenz von 15—19 vor der Reizung 11,5 Schläge
2. „ „ „ „ 20—24 „ „ „ 6,6 „
3. „ „ „ „ 25—29 „ „ „ 6,0 „
4. „ „ „ „ 30—34 „ „ „ 6,8 „
5. „ „ „ „ 35—40 „ „ „ 6,4 „

Aus den Chloroformversuchen allein berechnet betrug der durchschnittliche Zuwachs in 60 Reizungen 6,2 Schläge, mit Rücksicht auf die Frequenz vor der Reizung aber:

1. bei einer Frequenz von 15—19 vor der Reizung 11,5 Schläge
2. „ „ „ „ 20—24 „ „ „ 6,1 „
3. „ „ „ „ 25—29 „ „ „ 5,7 „
4. „ „ „ „ 30—34 „ „ „ 6,5 „

Aus den Curareversuchen allein berechnet betrug der mittlere Zuwachs in 37 Reizungen 7,2 Schläge und mit Rücksicht auf die vorherige Frequenz:

1. bei einer Frequenz von 20—24 vor der Reizung 11 Schläge
2. „ „ „ „ 25—29 „ „ „ 8,3 „
3. „ „ „ „ 30—34 „ „ „ 7,0 „
4. „ „ „ „ 35—40 „ „ „ 6,5 „

Während sich aus diesen Angaben mit aller Sicherheit ergibt, dass trotz der von vorneherein höheren Pulsfrequenz der curarisirten Thiere der Zuwachs, der durch Acceleratorreizung entsteht, bei diesen grösser ist (7,2) als bei den chloroformirten Thieren (6,2) so sprechen die Zahlen, welche aus der Berechnung der Zuwachse für bestimmte Pulsfrequenzen hervorgingen, eher dafür, dass der Zuwachs im umgekehrten Verhältniss zu der bereits bestehenden Schlagfolge steht. Lassen wir auch die beiden Zahlen für die niederste Pulsfrequenz, die, weil aus blos zwei Beobachtungen entnommen, nicht schwer ins Gewicht fallen dürfen, bei Seite, so ist doch in den Curareversuchen der Zuwachs entschieden ein um so grösserer, je geringer die normale Pulsfrequenz war. Aus den Chloroformversuchen ergibt sich aber gerade das Gegentheil, indem hier

Digitized by Google

nach Beseitigung der Zahl für die kleinste Pulsfrequenz die Zuwachse bei der grössten Pulsfrequenz vor der Reizung am grössten ausfielen. Dieser Gegensatz scheint uns indessen nicht ganz unverständlich zu sein. Man darf wohl annehmen, dass die Pulsfrequenz in gewissem Maasse als der Ausdruck der Erregbarkeit der anatomischen Apparate des Herzens betrachtet werden kann. Diese Erregbarkeit wird auch eines derjenigen Momente sein, von welchen die Grösse der Effecte des gereizten Accelerans abhängig ist. Bei einem erregbareren und daher schneller pulsirenden Herzen wird eine Acceleratorreizung eine höhere Beschleunigung nach sich ziehen als bei einem weniger erregbaren, langsam pulsirenden Organ. — Bei tief chloroformirten Thieren erleidet die Erregbarkeit der automatischen Herzganglien wohl ohne Zweifel eine mehr oder weniger erhebliche Einbusse, was sich in einer mehr oder weniger bedeutenden Abnahme der Pulsfrequenz deutlich zu erkennen gibt. Es kann daher nicht Wunder nehmen, dass auch bei den Acceleratorversuchen an chloroformirten Thieren die langsamer pulsirenden Herzen ihre Schlagfolge nach der Reizung des Nerven weniger beschleunigten als die erregbareren, von vorneherein schneller arbeitenden. Das Curare übt in den von uns angewandten Dosen keine schwächende Wirkung auf die Herzthätigkeit aus, ja es steigert sogar häufig die Pulsfrequenz über die Norm hinaus. Hier fällt aber die Acceleranswirkung um so geringer aus, je grösser die bereits vorhandene Geschwindigkeit ist, weil eben die elektrische Reizung des genannten Nerven, wie oben betont wurde, die Pulsfrequenz überhaupt nur bis zu einer bestimmten Grenze zu steigern vermag.

Auf eine weitere theoretische Verwerthung unserer Resultate zu Schlüssen über das Wesen der beschleunigenden Wirkung der Acceleratoren verzichten wir vor der Hand.

Einige Versuche, die wir über die Interferenz von retardirenden und accelerirenden Nerven bei der Katze angestellt haben, ergaben im Wesentlichen die gleichen Resultate, zu welchen von Bezold und Bowditch gelangt waren.

Wir sind hierbei insofern etwas glücklicher gewesen als der letztgenannte Autor, als bei den chloroformirten Thieren der Vagus auf maximale Reize constanter reagirte, als dies bei curarisirten der Fall ist. Die gleichzeitige Erregung des Vagus mit minimalen und des Accelerans mit maximalen Stromstärken ergab dann in der Regel eine geringere Hemmung als bei alleiniger Vagusreizung; doch vermochte der Accelerans niemals die Wirkung eines minimalen

Digitized by Google

Vagusreizes zu überwinden, obwohl seine Wirkung stets nach Ablauf der Erregungswelle des Vagus deutlich zum Vorschein kam. Die von uns angestellten Versuche dieser Kategorie sind indessen zu wenig zahlreich, als dass wir ihnen eine längere Besprechung widmen dürften.

Zum Schluss noch die Bemerkung, dass auch bei atropinisirten Thieren von uns Acceleratorreizungen vorgenommen wurden. Der Nerv erwies sich auch bei diesen als reizbar, gab aber viel geringere Ausschläge als bei chloroformirten und curarisirten Thieren.

Dorpat, Juni 1875.

Digitized by Google

XIII.

Mittheilungen aus dem pharmakologischen Experimentalcursus von Prof. Th. Husemann in Göttingen.

1.

Ein Beitrag zur Wirkung der Phenole und des Thymols insbesondere.

Nach Versuchen von

J. Valverde aus San José in Costarica.

Bekanntlich haben die neueren Forschungen auf pharmakologischem Gebiete den Nachweis geführt, dass in verschiedenen homologen Reihen organischer Verbindungen Analogien der Wirkung bei den einzelnen Gliedern derselben existiren. Eine solche Reihe ist z. B. die der einsäurigen oder fetten Alkohole, deren niedere Glieder einen rauschähnlichen Zustand mit nachfolgendem Sopor erzeugen, wie solche durch den Aethylalkohol ja häufig genug erzeugt werden. Eine andere homologe Reihe, deren einzelne Glieder eine gleichartige Wirkung zeigen, bilden die meist als Hydrüre oder Hydride bezeichneten Kohlenwasserstoffe von der Formel C_nH_{2n+1},H, deren niederstes Glied das Sumpfgas oder der Methylwasserstoff darstellt. Alle Hydrüre wirken nach den Untersuchungen von B. W. Richardson*) in der Weise, dass sie bei Inhalation Anästhesie und Schlaf und bei Einathmung grösserer Mengen Tod durch Asphyxie hervorbringen. In den beiden genannten homologen Reihen ist, wie dies von Richardson zuerst betont wurde, der Umstand bemerkenswerth, dass die höheren Glieder derselben die niedrigen an Intensität der Wirkung übertreffen und dass der Grad ihrer Giftigkeit in demselben Maasse wächst, wie der Kohlenstoff in ihnen zunimmt. Nach den Untersuchungen von Cros, Richardson, Rabuteau,

*) Med. Times and Gaz. 1871. Sept. 23. 30. Oct. 7.

Digitized by Google

Dogiel u. A. ist bei gleichbleibenden Mengen der einzelnen Alkohole der Sopor am leichtesten und vergänglichsten bei Methylalkohol, etwas tiefer und anhaltender beim Aethylalkohol, noch bedeutender beim Butylalkohol und am intensivsten beim Amylalkohol, mit welchem die bis jetzt untersuchten Glieder der Alkoholreihe abschliessen. Ueber die Hydrüre lehren nun vergleichende Versuche von B. W. Richardson, dass der Methylwasserstoff und die beiden anderen gasförmigen Hydrüre, der Aethyl- und Butylwasserstoff, nur als sogenannte negative Gase durch Ausschluss des Sauerstoffs Narkose und Anästhesie bedingen, während Amylwasserstoff und Caprylwasserstoff tiefe Anästhesie veranlassen, welche beim Amylwasserstoff rascher als beim Caprylwasserstoff verschwindet, und bei grossen Dosen Tod durch Stillstand der Respiration herbeiführen, wobei vom Amylwasserstoff grössere Mengen als vom Caprylwasserstoff erforderlich sind.*)

Bei der Uebereinstimmung dieser beiden Reihen in dem Umstande, dass die kohlenstoffreicheren Glieder derselben eine weit stärkere Wirkung als die niedrigen, und zwar entsprechend der Vermehrung des Kohlenstoffgehalts besitzen, liegt es nahe, auch andere homologe Reihen organischer Verbindungen, welche Stoffe enthalten, denen eine exquisite Wirksamkeit auf das Nervensystem zukömmt, in dieser Beziehung zu untersuchen, um zu ermitteln, ob etwa ein constantes Gesetz existirt, welches die Beziehungen des Kohlenstoffs zum Grade der Giftigkeit in homolog zusammengesetzten organischen Verbindungen unwiderleglich darthut. Die Vergleichung solcher mehr verwandten Substanzen hat freilich manche Unzuträglichkeit, indem ja die äusseren Eigenschaften, insbesondere die leichtere oder schwierigere Löslichkeit in den Körpersäften, die raschere Diffusion u. s. w. offenbar bei der Wirkung eine bedeutende Rolle mitspielt. Dies ergibt sich schon bei der Betrachtung der Alkoholreihe, deren höchste Glieder feste Körper darstellen, die in den Körpersäften unlöslich sind und deshalb nach dem alten Satze: Corpora non agunt, nisi soluta keinerlei Wirkung auf den Organismus auszuüben vermögen. Dass die physikalischen Eigenschaften und die darauf beruhende Resorption und Elimination für die Schnelligkeit des Eintrittes der Erscheinungen einerseits und für die Dauer der Wirkung andererseits von Belang sind, hat übrigens auch schon Richardson hervorgehoben. Immerhin also würde eine wenig bedeutende Ausnahme,

*) Genauere Angaben über die einzelnen Glieder der in Frage stehenden Reihen finden sich in meinem Handbuche der Arzneimittellehre S. 22 u. 1033. Vgl. übrigens auch Richardson a. a. O.

Digitized by Google

welche sich auf Differenzen der Löslichkeitsverhältnisse zurückführen liesse, ein Gesetz nicht umstossen können, welches andere in der allgemeinen Pharmakodynamik bestehende Gesetze über den Haufen zu werfen scheint. Es gilt als ausgemacht, dass der Aggregatzustand auf die Wirkung der Medicamente und Gifte in hervorragender Weise modificirend einwirkt, so dass ein und derselbe Körper in Gasform weit stärker als in tropfbarflüssiger Form, und in dieser intensiver als in fester Form wirkt. Man sollte daher vermuthen, dass dasselbe sich auch an den verschiedenen Gliedern der homologen Reihen offenbarte, aber hier findet das gerade Gegentheil statt. In der Reihe der Hydrüre kommt die grössere Giftigkeit nicht den kohlenstoffärmeren Gasen, sondern den kohlenstoffreicheren Flüssigkeiten zu.

Um zu erkennen, ob das Richardson'sche Gesetz eine weitere Geltung besitze als für die angeführten beiden Reihen, habe ich zuerst die Reihe der Phenole ins Auge gefasst, von welcher bisher nur über ein Glied, nämlich über die Carbolsäure selbst, einigermassen abschliessende Versuche vorliegen. Gerade in der homologen Reihe der Phenole musste daran gedacht werden, eine Bestätigung des fraglichen Gesetzes aufzusuchen, weil ja die Phenole eine besonders nahe Verwandtschaft zu den fetten Alkoholen zeigen, so dass ja in früherer Zeit die einzelnen Phenole stets als Alkohole bezeichnet wurden, wie die Ausdrücke Phenylalkohol, Kressylalkohol, Phlorylalkohol und Thymylalkohol beweisen. Von den fetten Alkoholen unterscheiden sich diese Stoffe freilich dadurch wesentlich, dass sie nicht durch oxydirende Substanzen in Aldehyde und Säuren, welche zu ihnen in dem Verhältnisse wie Acetaldehyd und Essigsäure zum Aethylalkohol stehen, übergeführt werden können, wie sie sich auch gegen Säuren, Salpetersäure, Chlor und Brom anders verhalten. Ein anderer Unterschied besteht darin, dass sie sehr leicht mit Metallen Verbindungen eingehen, in denen Substitution von Wasserstoff durch die betreffenden Metalle stattfindet, weshalb ja auch dem Phenol und Thymol die Bezeichnungen Carbolsäure und Thymiansäure zu Theil geworden sind. Die Reihe der Phenole wird bekanntlich gebildet durch:

$$\text{Phenol } C_6H_6O \text{ oder } \left.\begin{matrix} C_6H_5 \\ H \end{matrix}\right\} O$$

$$\text{Kressol } C_7H_8O \text{ oder } \left.\begin{matrix} C_7H_7 \\ H \end{matrix}\right\} O$$

Digitized by Google

Phlorol $C_8H_{10}O$ oder $\left.\begin{matrix} C_8H_9 \\ H \end{matrix}\right\} O$

Thymol $C_{10}H_{14}O$ oder $\left.\begin{matrix} C_{10}H_{13} \\ H \end{matrix}\right\} O$

Von Berthelot ist auch das Santonin, $C_{15}H_{18}O_3$ als zu den Phenolen gehörig, oder denselben doch nahe verwandt, bezeichnet worden und in der That ist das Verhalten zu Alkalien ähnlich wie bei den wirklichen Phenolen. Nach neueren Untersuchungen von Martin kann durch Einwirkung von reducirenden Substanzen aus Santonin ein den Phenolen völlig homologes Product, das Santonol, von der Formel $C_{15}H_{18}O$ neben einem Diphenol von der Formel $C_{15}H_{18}O_2$ erhalten werden. Diese Angaben bedürfen allerdings noch der Bestätigung. Will man aber das Santonin den Phenolen beizählen, so bleibt bei einer Vergleichung der Wirkung des Santonins und der Carbolsäure auf den thierischen Organismus kaum etwas Gemeinsames übrig, als die eigenthümlichen Convulsionen, welche bei Säugethieren und Vögeln durch beide Stoffe hervorgerufen werden und in der That etwas auffallend Analoges besitzen, indem sie durch ein sehr ausgeprägtes Zittern der gesammten Musculatur eingeleitet werden und durch ihre lange Dauer und ihre Verbreitung auf die gesammten Muskeln der Extremitäten, des Rumpfes und des Kopfes, an denen sie abwechselnd hervortreten, dem Carbolismus und Santonismus ein gleichartiges Gepräge aufdrücken. Von diesen Betrachtungen ausgehend, dürfte man eine ähnliche krampferregende Wirkung, bei welcher aller Wahrscheinlichkeit nach der Grund in einer Wirkung auf bestimmte Hirnpartien zu suchen ist, auch bei den übrigen Phenolen vermuthen.

Diese Vermuthung hat sich jedoch bei Versuchen mit Thymol, welche ich theilweise in Gemeinschaft mit Herrn Stud. med. J. Valverde aus San José in Costarica ausgeführt habe, und welche ausführlicher in der Inaugural-Dissertation desselben veröffentlicht werden sollen, eine Bestätigung nicht gefunden; ja es ist bei den Versuchen das Resultat erzielt worden, dass die Action des Thymols in manchen Beziehungen organischen Körpern aus anderen Gruppen näher steht als der Carbolsäure.

Ebensowenig konnte das zweite Gesetz, wonach der Kohlenstoffgehalt in gleichem Verhältnisse zu der Giftigkeit steht, in Bezug auf Thymol constatirt werden, vielmehr erwies sich das kohlenstoffärmere Phenol weit giftiger als das kohlenstoffreichere Thymol. Wir sind hiernach zu dem Ausspruche gedrängt, dass die beiden

Digitized by Google

vermeintlichen Gesetze, wonach die einzelnen Angehörigen homologer Reihen eine in ihren Hauptzügen gleiche und nur quantitativ differirende Action zeigen und die Giftigkeit der einzelnen mit der Zunahme des Kohlenstoffgehaltes wächst, wenigstens für die sogenannte Phenolreihe nicht zutreffen. Wir haben allerdings bis jetzt nur das Thymol untersucht und vorläufig Kressol und Phlorol unberücksichtigt gelassen, indessen sind, wie weiter unten gezeigt wird, unsere Ergebnisse so überaus schlagend, dass sie die erwähnten Wirkungsanalogien und die Beziehungen der Wirkungsquantität zum Kohlenstoffreichthum als allgemeines Gesetz über den Haufen werfen. Man wird daher bei ferneren Untersuchungen homologer Substanzen sich nicht wundern dürfen, wenn man erhebliche Unterschiede in der Action derselben erkennt.

Weshalb wir uns zu unserer Untersuchung zunächst des Thymols bedienten und Kressol und Phlorol auf spätere Untersuchungen versparten, brauche ich wohl nicht weitläufig zu erörtern. Ich erwähne zunächst nur, dass einerseits das Thymol ein Handelsartikel ist, welcher in nahezu vollkommener Reinheit leicht erhalten werden kann. Das von uns benutzte Thymol verdanken wir theilweise der Güte des Herrn E. Merck in Darmstadt, theils war dasselbe von Rump und Lehners in Hannover bezogen. Beide Präparate zeigten in Bezug auf ihre Beschaffenheit und namentlich ihre Löslichkeitsverhältnisse keine Abweichungen und sind wahrscheinlich als aus einer Quelle stammend anzusehen. Eine genaue Beschreibung unterlasse ich, um diese Arbeit nicht allzuweit auszudehnen, und verweise in Bezug auf Darstellung und chemische Eigenschaften auf die grösseren chemischen Handbücher.*)

War somit das Thymol weit leichter rein zu beschaffen als das Kressol und Phlorol, so bot es andererseits auch den Vorzug einer grösseren Bedeutung für die praktische Medicin. Bekanntlich ist Thymol ein Bestandtheil von drei verschiedenen ätherischen Oelen, welche medicinische Verwendung finden und von denen das eine, das Oel unseres Gartenthymians, Thymus vulgaris L., noch in neuester Zeit eine erhöhte Bedeutung dadurch bekommen hat, dass es von der Pharmakopöe des deutschen Reiches zu einem Bestandtheil des seit alten Zeiten als Antisepticum sehr geschätzten Acetum aromaticum gemacht wurde. Ueber die medicinische Be-

*) A. u. Th. Husemann, Die Pflanzenstoffe. S. 891.

Digitized by Google

deutung der beiden anderen Oele, des Oeles der nordamerikanischen Labiate Monarda punctata L. und desjenigen der ostindischen Umbellifere Ammi Copticum L. s. Ptychotis Ajowan verweise ich auf mein oben citirtes Werk über Pflanzenstoffe und Flückiger's und Hanbury's Pharmacographia. Es sind aber nicht allein diese Oele, sondern das Thymol selbst medicinisch benutzt. In den ostindischen Bazaren wird das aus der Fructus Ajovan gewonnene Thymol unter dem Namen Ajwain-Ka-Phul (Ajwainblüthen) als Medicament verkauft und bei uns verdankt das Thymianöl seine Aufnahme unter die Bestandtheile des Räucheressigs den im Jahre 1868 angestellten Versuchen von Paquet in Lille*), wonach das Thymol vorzügliche desinficirende Eigenschaften besitzt und namentlich zum Verbande putrider Wunden und Geschwüre sich ausgezeichnet eignet. Abgesehen von der Verwendung als antiputrides Mittel zum Ersatze der durch ihren Geruch belästigenden Carbolsäure, befürwortet Paquet den Gebrauch des Thymols als solchen zur Zerstörung blossliegender Nerven in cariösen Zähnen und eine verdünnte wässrige Lösung (1 $^{00}/_{00}$) mit Zusatz von etwas Alkohol als nützliches Adjuvans bei der Cauterisation der Wunden, besonders wenn die zuvorige Anwendung von Jodtinctur oder verwandten Mitteln sich nutzlos erwiesen hat. Dass trotz dieser Empfehlung Paquet's, nach dessen Angabe sich Fleisch Monate hindurch unverändert in Thymollösungen halten soll, das Thymol für sich bei uns wenig Verwendung gefunden hat, ist offenbar die Folge des verhältnissmässig hohen Preises des Mittels, welchen schon Paquet selbst als ein Hinderniss seiner Einführung in die medicinische Praxis bezeichnet.

Was die antiseptischen Wirkungen des Thymols betrifft, auf deren Prüfung wir nebenbei unsere Aufmerksamkeit gerichtet haben, so sind wir in der That im Stande, die bezüglichen Angaben von Paquet, für deren Richtigkeit übrigens noch Bouilhon eingetreten ist, zu bestätigen und scheint es uns in der That gestattet, die Frage aufzuwerfen, ob nicht das Thymol überhaupt ein zweckmässiges Ersatzmittel der Carbolsäure bildet. In einzelnen Versuchen wurde geradezu ein grösserer antiseptischer Effect mit Thymol als mit Carbolsäure erzielt und dieser Umstand, verbunden mit dem angenehmen Geruche des Thymols und der weit geringeren Giftigkeit desselben, dürfte in der That geeignet sein, für Paquet's Schützling Propaganda zu machen, andererseits ist aber neben dem hohen Preise des Thymols auch dessen Schwerlöslichkeit in Wasser (1 Th.

*) Bull. gén. de Thérap. Juin 15.

Digitized by Google

Thymol löst sich nur in 333 Th. kalten Wassers und aus heiss gesättigter Lösung, welche allerdings viel grössere Quantitäten aufnimmt, fällt Thymol in Krystallen rasch wieder aus) ein Umstand, welcher eine ausgedehntere antiseptische Verwendung schwierig macht, bei welcher es darauf ankommt, concentrirtere wässrige Lösungen des Desinficiens in Gebrauch zu ziehen. Diese Inconvenienz trifft freilich auch manche andere neuerdings empfohlene Desinficientien, z. B. die Salicylsäure.

Die Versuche über die antiseptische Wirkung des Thymols, welche wir selbst anzustellen Gelegenheit hatten, fallen sämmtlich in den Spätsommer des Jahres 1874, in welcher Zeit auch die übrigen Versuche begonnen wurden, und mögen hier in aller Kürze mitgetheilt werden.

1. Die Cadaver zweier am 24. und 25. August mit Thymol getödteter Kaninchen wurden gleichzeitig mit den von zwei durch andere Gifte (Trimethylamin, Meerzwiebelextract) vergifteten mit eröffneter Brust- und Bauchhöhle auf dem Hausboden an freier Luft aufbewahrt, um den Eintritt der Fäulnisserscheinungen zu constatiren. Da die Temperatur zu dieser Zeit sehr hoch war und an mehreren Nachmittagen Gewitterschwüle herrschte, zeigte sich bei den mit Scilla und Trimethylamin vergifteten Thieren schon am zweiten, resp. dritten Tage intensiver Fäulnissgeruch, welche deren Entfernung nöthig machte, während bei den Thymol-Versuchsthieren erst am fünften Tage die ersten Spuren der Verwesung sich manifestirten.

2. Am 28. August wurde eine mit Thymol vergiftete enthäutete Kröte, sowie die ebenfalls von der Haut befreite hintere Extremität zweier Frösche und die eine gleichfalls enthäutete hintere Extremität eines Kaninchens in einem grossen Glashafen in gesättigter wässriger Thymollösung an freier Luft in einem dicht unter dem Dache befindlichen Raume aufbewahrt. Die zu dem Versuche benutzte Kröte war durch Hineintauchen in eine concentrirte Thymollösung getödtet. Die Froschschenkel und die Kaninchenmuskeln stammten von Thieren, welche mit Meerzwiebelextract vergiftet waren. Die verschiedenen Muskeln nahmen in der Thymollösung in sehr kurzer Zeit eine auffallend weisse Färbung an. Die benutzte Thymollösung blieb bis Mitte September völlig klar und konnte an den Versuchsobjecten bis dahin keine materielle Veränderung wahrgenommen werden. Von da ab trübte sich die Flüssigkeit mehr und mehr, hauptsächlich durch losgelöste und zerfallene Muskelfragmente. Ausgesprochene Fäulnisserscheinungen konnten indess erst am 10. Octbr. constatirt werden.

Dieser Versuch zeigt aufs Deutlichste die Möglichkeit, Fleisch in Thymollösung auf einige Zeit aufbewahren zu können. Ueber die Frage, in welcher Concentration diese conservirenden Eigenschaften wässriger Thymollösung hervortreten, haben wir vorläufig

Digitized by Google

keine weiteren Versuche angestellt, da eine praktische Bedeutung derartiger Experimente nicht abzusehen ist, weil das Fleisch dabei stets den Geruch des Thymols annimmt, der zwar nichts Widriges und Unangenehmes darbietet, immerhin aber doch als Zugabe zu Speisen den Meisten nicht zusagen dürfte. Die Dauer der Conservirung ist auch bei concentrirten wässrigen Lösungen, wie unser Versuch erweist, eine beschränkte, so weit die Aufbewahrung an freier Luft stattfindet, und die Angabe von Paquet über mehrmonatliches Aufbewahren von Fleisch in Thymollösungen muss ihre Erklärung darin finden, dass Paquet bei seinen Versuchen entweder bei Anfertigung seiner Lösungen sich eines Zusatzes von Alkohol bediente oder den Luftzutritt mehr oder weniger ausschloss und so das Hineingerathen fäulnissproducirender Organismen verhinderte. Wir zweifeln nicht daran, dass die in einem verschlossenen Gefässe aufbewahrten Muskelpartien in concentrirter wässriger Thymollösung sich länger gehalten hätten, als bei unserer Aufbewahrungsweise; aber es lag uns in unserem Versuche daran, zu constatiren, wie unter den für das Zustandekommen von Fäulniss günstigen Bedingungen die antiseptische Action des Thymols sich verhalte, und in dieser Beziehung sind, glaube ich, die erhaltenen Resultate schlagend genug.

3. Am 29. September 1874 wurden vergleichshalber Stücke Rindfleisch *a* in kalt gesättigte wässrige Thymollösung (1 : 333) und *b* in wässrige Carbolsäurelösung von derselben Concentration getaucht und an der Luft hingestellt. Die ersten Spuren der Fäulniss zeigten sich in diesem Falle bei *a* am 13., bei *b* am 16. October.

Wie es kommt, dass in diesem Versuche so frühzeitig Putridität sich entwickelte, vermögen wir nicht anzugeben; jedenfalls war in diesem Falle die Carbolsäure an antiseptischer Wirksamkeit dem Thymol überlegen, jedoch in verhältnissmässig geringer Weise.

4. Ein am 29. September 1874 in heisse concentrirte Thymollösung getauchtes und dann an der Luft getrocknetes Stück Rindfleisch hat sich bis zum gegenwärtigen Momente (2. Juni 1875) unzersetzt erhalten.

5. Am 28. October 1874 wurden die folgenden vergleichenden Versuche mit gekochtem Hühnereiweiss in folgender Weise angestellt: Stücke davon wurden gelegt

a. in kaltgesättigte Thymollösung,

b. in wässrige Carbolsäurelösung von derselben Concentration.

Jedes dieser Präparate wurde in zwei Portionen getheilt, von denen die eine in einem bedeckten Gefässe, die andere an freier Luft aufbewahrt wurde. Die Aufbewahrung geschah in einem nicht geheizten

Digitized by Google

Raume. Von diesen Präparaten begann das an freier Luft aufbewahrte Carbolsäurepräparat am 3. April Spuren beginnender Fäulniss zu zeigen und an Stelle des bis dahin manifesten Carbolsäuregeruches trat ein exquisiter Fäulnissgeruch, der in den folgenden Tagen mehr und mehr zunahm. Alle übrigen Präparate haben sich bis heute (2. Juli 1875) in unverändertem Zustande gehalten.

In dieser Versuchsreihe fällt auf, dass die Carbolsäure in ihrer antiseptischen Action vom Thymol übertroffen wird, indem bei dem an freier Luft aufbewahrten Präparate mit Carbolsäure nach halbjähriger Aufbewahrung während des Winters Fäulniss eintritt, dagegen in dem analogen Thymolpräparate nicht. Der Grund dafür scheint auf der Hand zu liegen, indem das weit flüchtigere Phenol bei Aufbewahrung an freier Luft rascher verdunstet als Thymol, dessen exquisiter Geruch noch heute an den Versuchsobjecten mit Leichtigkeit erkannt werden kann. In wieweit dabei gleichzeitig der Umstand mitgewirkt hat, dass das Phenol weit leichter durch den Einfluss des Sauerstoffs der Luft zersetzt wird als das Thymol, konnte aus den Versuchen selbst mit Sicherheit nicht erkannt werden; das Präparat nahm zwar eine missfarbige graue Beschaffenheit an, jedoch nicht in dem Maasse, dass eine jener dunklen Existenzen, welche z. B. im Urin nach Carbolsäureresorption von Wundflächen aus resultiren, an dieser Färbung mit Sicherheit als betheiligt angesehen werden kann.

Hervorheben wollen wir noch, dass bei keinem dieser Versuche Schimmelbildung eintrat. Das Thymol scheint in dieser Beziehung mit dem Nelkenöl Analogie in der Wirkung zu besitzen und könnte vielleicht ökonomisch und technisch, z. B. zur Verhütung des Schimmelns von Dinte, Benutzung finden.

Die über die Wirkung des Thymols auf den Thierkörper angestellten Experimente betrafen vorzugsweise Kaninchen und Frösche; ausserdem wurden vereinzelte Versuche noch an einer Taube, einem Wassersalamander und einigen Kröten vorgenommen. Zur Einverleibung des Giftes dienten Magen und Unterhautbindegewebe. Um jede Einwirkung eines an sich giftigen Vehikels zu vermeiden, wodurch die Symptomenreihe leicht Veränderungen hätte erleiden können, durften nur wässrige Thymollösungen in Anwendung gebracht werden. Hierdurch wurde unsere Aufgabe wesentlich erschwert, da, wie bereits oben bemerkt, das Thymol in Wasser sich nur ausserordentlich schwer löst, so dass bei gewöhnlicher Temperatur nur Solutionen von $^1/_3$ pCt. erhalten werden können. Da nun die giftige

Digitized by Google

Dosis des Thymols sehr hoch liegt, wäre es unmöglich gewesen, ohne Inconvenienzen kalte wässrige Lösungen zu benutzen, von denen z. B., um den Tod von Kaninchen herbeizuführen, ein ganzes Liter auf einmal in den Magen hätte eingeführt werden müssen. Diesem Uebelstande begegneten wir dadurch, dass wir uns erwärmter Lösungen bedienten. Beim Erwärmen löst sich das Thymol in Wasser in sehr reichlichem Maasse auf und es lassen sich auf diese Weise Solutionen von 1:75 und 1:50 herstellen, die ohne durch ihren Hitzegrad zu belästigen, in den Magen oder unter die Haut gespritzt werden können. Allerdings krystallisirt bei nur sehr geringer Abnahme der Temperatur der fraglichen Lösungen alsbald ein grosser Theil des Thymols heraus und kann in Folge davon eine Verstopfung der Injectionsspritze erfolgen, welche sich indess durch Eintauchen in heisses Wasser sehr leicht beseitigen lässt. Es gelingt auf diese Weise toxische und letale Dosen subcutan oder intern zu incorporiren, doch ist es unvermeidlich, dass im Körper selbst eine Ausscheidung des Thymols aus der Solution eintritt. Wir schliessen dies namentlich aus unsern Sectionsbefunden bei Kaninchen, wo wir nach subcutaner Application erwärmter Thymollösungen stets reichliche Thymolkrystalle antrafen, welche gewissermaasssen das Centrum heftiger Irritation und Entzündung bildeten. Es liegt deshalb nahe, anzunehmen, dass dieses Auskrystallisiren wenigstens zum grössten Theile bereits bei Lebzeiten des Thieres stattgefunden hatte, zumal da wir die Abscheidung auch bei sofort nach dem Tode angestellter Section constatirten. Dieses Auskrystallisiren ist allerdings ein nicht zu unterschätzender Uebelstand für die Bestimmung der quantitativen Giftigkeit des Thymols, welche einen Haupttheil unserer Aufgabe bildete. Es ist vollkommen unmöglich, mit absoluter Sicherheit bei der subcutanen Injection die Dosis letalis zu bestimmen, weil auch bei verhältnissmässig lange Zeit währenden Intoxicationen nicht alles injicirte Thymol zur Resorption gelangt. Aber eine solche absolute Feststellung ist zur Entscheidung der Thatsache, welche uns vorzugsweise interessirt, ob nämlich Carbolsäure oder Thymol am giftigsten sei, völlig indifferent, da die quantitativen Differenzen der Giftigkeit beider Substanzen ausserordentlich bedeutend sind. Nach früheren Versuchen, welche von mir über die krystallisirte Carbolsäure der deutschen Pharmakopöe angestellt wurden, ist als niedrigste letale Dose bei ausgewachsenen Kaninchen (von 1300—1800 Grm. Gew.) 0,4 Grm. subcutan applicirt und 0,5 Grm. bei Einführung per os zu betrachten. Auf 1 Kgrm. Körpergewicht berechnet, stellt sich die tödtliche Gabe

Digitized by Google

bei Kaninchen etwa auf 0,35 Grm.*) Ich habe später auch constatiren können, dass die unter dem Namen Calverts carbolic acid No. 1 bekannte reinste Sorte des englischen Handels so wie völlig reine, nicht aus Theer dargestellte Carbolsäure weder qualitativ noch quantitativ von der krystallisirten Carbolsäure des Handels in ihrer Giftigkeit abweicht. Die letzterwähnten Versuche, deren Resultate theilweise schon im Jahre 1872 publicirt wurden**), hatten die Absicht, die in deutschen Zeitungen auf Grund von Mittheilungen aus einer Arbeit von Hamberg in Stockholm verbreitete Ansicht von der Ungiftigkeit chemisch reiner Carbolsäure zu prüfen resp. zu widerlegen. Die Frage kann jetzt als abgeschlossen betrachtet werden, um so mehr als die irrthümliche Ansicht theilweise aus einem Missverständnisse der schwedischen Arbeit hervorgegangen ist, und als Hamberg selbst sich von der Letalität subcutan injicirter wässriger Carbolsäurelösung überzeugt hat. Ich will bei dieser Gelegenheit hervorheben, dass ich auch mit verschiedenen Sorten unreiner Carbolsäure experimentirt habe und dabei zu dem Resultate gekommen bin, dass manche derselben eine grössere Giftigkeit zeigen als das reine Phenol und dass ihnen auch Theerproducte beigemengt sein können, welche das Symptomenbild des Carbolismus acutus nicht unwesentlich zu verändern im Stande sind. Die bereits oben erwähnten, bei Kaninchen so auffälligen klonischen Krämpfe machen manchmal einem ausgeprägten Tetanus Platz, in anderen Fällen, in denen der Tod auffallend rascher erfolgt, findet sich kaum eine Andeutung von Convulsionen und der Tod erfolgt, unter Zunahme der Adynamie, wie die Section nachweist, durch Asphyxie. Betonen muss ich, dass ich bei diesen Versuchen mit Carbolsäuresorten, welche entweder zu privaten Desinfectionszwecken oder in der Veterinärpraxis benutzt werden, bis jetzt niemals die Blutbeschaffenheit anders gefunden habe, wie bei Vergiftung mit reiner Carbolsäure; das Blut war dabei stets dunkel und flüssig und zeigte insbesondere niemals die der Kreosotvergiftung zukommende Erhöhung der Gerinnbarkeit und eben so fehlten die bei der letztgenannten Affection constanten Embolien und embolischen Pneumonien. Es sei mir an dieser Stelle auch gestattet, einen anderen viel verbreiteten Irrthum zu berichtigen. Es wird von Vielen angenommen, dass chemisch reine Carbolsäure sich dadurch charakterisire, dass sie im Laufe der Zeit sich nicht färbe; dies ist indessen irrig. Ich musste in Folge Beschädigung des Gefässes eine mir von Herrn Gehe in Dresden zuvorkommend

*) Deutsche Klinik. 1870. 43.

**) Neues Jahrbuch f. Pharmacie. Juni u. Juli 1872.

Digitized by Google

überlassene reine englische Carbolsäure in ein anderes Gefäss überfüllen, welches dadurch nicht vollständig ausgefüllt wurde. Diese Partie bekam schon nach einem Vierteljahre, trotzdem dass sie ihr schönes eisartiges Ansehen vollkommen bewahrte, einen röthlichen Schein, welcher sich allmählich bis zu einer tiefen Rosafarbe der ganzen Masse ausdehnte und im Laufe der Zeit viel intensiver geworden ist als die verschiedener anderer weit unreinerer Präparate meiner Sammlung. Ich bin durchaus nicht zweifelhaft darüber, dass jene Rothfärbung bedingt wird durch eine Einwirkung des Sauerstoffs auf die krystallisirte Carbolsäure selbst und nicht, wie manche Andere annehmen, auf eine dieselbe begleitende verunreinigende Substanz. Vollkommen gefüllte und gut verschlossene Gefässe mit viel weniger weisser krystallisirter Carbolsäure haben sich nicht verändert, während bei halbgefüllten und wiederholt gefüllten Gläsern, namentlich aber beim Offenstehen der Inhalt constant eine Farbenveränderung erlitt, die nach der Reinheit des Präparates sehr variirt, nirgends aber die tiefe Rosafärbung zeigt, welche das oben erwähnte Calvert'sche Präparat darbietet. Diese Notizen möchten namentlich auch in Bezug auf die Aufbewahrung des Phenols von Interesse sein. Ich bemerke noch, dass auch der Geruch der fraglichen Carbolic acid ein anderer geworden ist, muss es aber natürlich unentschieden lassen, ob die färbende Substanz auch die den modificirten Geruch bedingende ist.

Kehren wir nach dieser Abschweifung wieder zum Thymol zurück, so haben wir zunächst hervorzuheben, dass sich bei unseren Versuchen an Kaninchen Mengen, welche der letalen Dosis der Carbolsäure entsprechen, sowohl bei interner als bei subcutaner Einverleibung vollkommen unwirksam erwiesen haben, so dass danach in dem Befinden der Versuchsthiere und in den der Untersuchung zugängigen Functionen derselben überall keine Veränderung wahrgenommen werden konnte. Vorübergehende Störungen werden durch Thymol bei ausgewachsenen Kaninchen erst dann hervorgerufen, wenn sie 2 Grm. subcutan oder 4 Grm. innerlich erhalten. Als letale Dosis muss nach unseren Versuchen die Quantität von 3—4 Grm. Thymol bei hypodermatischer Injection übersättigter Lösung und von 5—6 Grm., wenn diese Menge gelöst in den leeren Magen gebracht wird, bezeichnet werden. Kaninchen, deren Magen mit Futterstoffen erfüllt ist, ertragen 5—6 Grm. ohne sehr heftige Intoxicationsphänomene. Nach diesen aus einer grösseren Reihe von Beobachtungen geschöpften Zahlen kann man nicht umhin, die Carbolsäure als ein fast 10mal so stark wirkendes Gift wie das Thymol zu bezeichnen,

Digitized by Google

wonach Niemand verkennen wird, dass, da die Carbolsäure der Formel C_6H_6O entspricht, während die des Thymols $C_{10}H_{14}O$ ist, der Kohlenstoffgehalt in der Reihe der Phenole nicht der Giftigkeit proportional sich verhält. Es kommt noch hinzu, dass auch der Tod bei der Thymolvergiftung in der Regel langsamer erfolgt als beim Carbolismus, doch kommen auch Ausnahmen vor, namentlich wenn bei relativ kleinen Thieren grosse Mengen Thymol subcutan injicirt werden; überhaupt verlief die Vergiftung bei subcutaner Injection in den meisten Fällen rascher als bei interner Einführung. Bei den Differenzen, welche auch innerhalb der einzelnen Thierspecies die Resistenz der Individuen zeigt, mag davon abstrahirt werden, die verzeichneten Resultate in Bezug auf den Eintritt des Todes durch Mittheilung von Tabellen zu begründen. Erwähnt werden mag, dass der früheste Eintritt des Todes in einer Stunde erfolgte (bei einem Kaninchen von 1100 Grm., welches subcutan 6 Grm. erhielt), während der längste Termin in den letal geendigten Fällen sich bei einem intern mit 5 Grm. vergifteten Kaninchen von 1800 Grm. Schwere auf 15 Stunden stellt.

Versuchen wir auf Grundlage unserer Experimente und Beobachtungen die Wirkungsweise des Thymols darzulegen, so müssen wir dieselbe zunächst in eine örtliche und entfernte unterscheiden. In beiden Richtungen constatiren wir erhebliche Differenzen des Thymols und der Carbolsäure.

Was zunächst die örtliche Action anlangt, so ist dieselbe jedenfalls beim Thymol viel schwächer als beim Phenol, wenn man die Einwirkung auf die Haut des Menschen bei dermatischer Application zum Maassstabe wählt. Die Einwirkung der Carbolsäure bei dieser Applicationsweise ist bekannt genug, so dass eine detaillirte Beschreibung an dieser Stelle kaum nöthig erscheint. Am genauesten ist dieselbe von J. Ummethun bei vergleichenden Untersuchungen über die Pharmakodynamik der Carbolsäure und des Kreosots*) und von dem amerikanischen Chirurgen und Militärarzte Bill**) studirt worden. Das Charakteristische der Einwirkung des Carbols in Substanz oder stärkeren Lösungen ist die rasch eintretende mit Erhöhung

*) Vgl. meine Abhandlung über Carbolsäure in der deutschen Klinik und J. Ummethun, Experimentelle Beiträge zur Wirkung des Kreosots. Inaug.-Diss. Göttingen, 1870.

**) American Journ. of medic. Sc. Jul. 1872. p. 11. Vgl. Husemann, Handbuch der gesammten Arzneimittellehre. Bd. I. S. 301.

Digitized by Google

verbundene weisse Verfärbung der Applicationsstelle, welche sich später mit einem rothen Hofe umgibt; bei wiederholter Application kann es zu tiefgehender Mumification kommen. Bringt man Thymolkrystalle auf die äussere Haut und frottirt dieselbe mit diesen, oder lässt sie mit Heftpflaster bedeckt mehrere Stunden auf der Haut liegen, so tritt absolut keine Veränderung an der Applicationsstelle ein. Ebenso verhält sich die Oberhaut, wenn Thymol im geschmolzenen Zustande auf dieselbe applicirt wird, und auch bei längerer Berührung mit übersättigten wässrigen Lösungen von Thymol zeigen sich subjectiv und objectiv keine wahrnehmbaren Alterationen.

Nichtsdestoweniger kommt dem Thymol eine örtliche erethistische Wirkung zu, wie man dies sofort erfährt, wenn wässrige Lösung auf Schleimhäute geräth. Bringt man derartige Solutionen z. B. an den Lippensaum, so macht sich sofort ein Gefühl von Brennen geltend, welches in der Regel mehrere Minuten anhält. Zu lebhaftem brennenden Schmerze steigert sich die Empfindung, wenn Thymollösung, wie ich dies zufällig im Laufe der Versuche an mir zu erfahren Gelegenheit hatte, auf die Conjunctiva geräth. Hier kommt es auch zu lebhafter Gefässinjection, welche jedoch, zumal unter Anwendung kalter Umschläge, in 5—10 Minuten verschwindet. Bei unseren Versuchen an Kaninchen haben wir constant nach innerlicher Application letaler Dosen Thymol hochgradige Entzündung der Magenschleimhaut constatirt, während im Darm etwas Analoges nicht vorhanden war, obschon in einzelnen Fällen Verflüssigung des Darminhaltes stattfand. Immerhin steht auch die Action des Thymols auf die Schleimhäute derjenigen der Carbolsäure nach, welche bekanntlich in Substanz oder concentrirter Lösung oberflächliche Anätzung in Form trockener weisser Flecke mit entzündlicher Irritation der Umgebung hervorruft. Corrodirend wirkt Thymol auf Schleimhäute nicht und man kann dasselbe z. B. kauen, ohne etwas Anderes wie ein Gefühl von Kühle, nachmals von einem geringen Stechen gefolgt, zu beobachten.

Eine entzündliche Irritation bewirkt das Thymol auch bei subcutaner Injection. Wir fanden bei der Section der vom Unterhautzellgewebe aus mit Thymol vergifteten Kaninchen die Injectionsstellen regelmässig stark hyperämisch, serös infiltrirt und selbst blutig suffundirt. Wie oben bemerkt, constatirten wir stets bei den in Frage stehenden Versuchsthieren eine Ausscheidung von krystallisirtem Thymol und in einzelnen Fällen hatte es den Anschein, als ob die Entzündung an denjenigen Orten, wo die Thymolkrystalle lagen, einen höheren Grad darbiete. Corrosionsphänomene wurden auch

Digitized by Google

hier niemals beobachtet und derartige dunkelbraune Quaddeln mit ödematösem Walle, welche an Umfang zunehmen und nach Bildung eines Entzündungshofes sich mumificiren und abstossen, wie solche bei Injection concentrirter Carbolsäurelösungen sich ausbilden, sind von uns nicht beobachtet.

Was die entfernten Wirkungen anlangt, so heben sich auch hier gewisse Reizungsphänomene entfernter Organe deutlich ab von Erscheinungen, welche ein Ergriffensein des Organismus im Allgemeinen und insbesondere des Nervensystems andeuten. Die Irritationsphänomene treten prägnant bei Kaninchen hervor und betreffen Nieren und Lungen, weshalb sie wohl als Eliminationswirkungen aufzufassen sind. Symptome, welche bei Lebzeiten davon abhängen, treten nicht dabei hervor, während die Veränderungen, welche Thymol in Hinsicht des Nervensystems und der Ernährung erzeugt, besonders bei Lebzeiten sich manifestiren, theilweise aber auch ihren Ausdruck in den Ergebnissen der Section finden.

Verfolgen wir zunächst die Wirkung bei Warmblüttern, so haben wir ein etwas verschiedenes Bild bei kleinen toxischen und grossen letalen Gaben. Werden bei Kaninchen 2 Grm. Thymol subcutan oder 4 Grm. intern applicirt, so treten auffallende Störungen des allgemeinen Verhaltens nicht ein. Die Thiere bewegen sich spontan und sind verhältnissmässig wenig apathisch. Bei Untersuchung der Respirationszahl findet man dieselbe stets erheblich gesunken, ebenso ist die Temperatur (am ungefesselten Thier im Mastdarm gemessen) eine geringere als vor dem Versuche. Das Sinken der Körperwärme kann mehr als 1^0 betragen. Der Herzschlag ist nicht verlangsamt, sondern hochgradig beschleunigt, so dass es in manchen Fällen unmöglich ist, durch Auflegen der Hand die Zahl genau festzustellen. Dabei ist er ausserordentlich klein. Dieses Verhalten der Athmung, Eigenwärme und Herzthätigkeit dauert etwa $^1/_2$—1 Stunde, dann steigen Temperatur und Respiration verhältnissmässig rasch an, meist bis zu der vor dem Versuche eingenommenen Höhe, bisweilen sogar über dieses Maass hinaus. Die Frequenz der Herzschläge sinkt gleichzeitig auf oder unter das gewöhnliche Niveau, indem gleichzeitig die Energie der Contraction zunimmt. Nachdem diese Rückkehr der genannten Functionen zur Norm vollendet, zeigt sich keine weitere Alteration des Befindens, mit Ausnahme einer Induration im Umfange der Injectionsstelle bei subcutaner Einführung und vorübergehender Verminderung der Fresslust bei interner Application. Meist stellt sich letztere indess in sehr kurzer Zeit wieder her. Werden bei Kaninchen letale Dosen Thymol subcutan oder innerlich zugeführt,

Digitized by Google

so zeigen sich dieselben Veränderungen der Respiration, Temperatur und Circulation, jedoch in weit höherem Grade und stetig bis zum Tode zunehmend. Die Abnahme der Temperatur kann hier 3° und darüber betragen. Mit diesen Alterationen verbindet sich ein meist schon nach wenigen Minuten auftretender Zustand von Apathie und Adynamie, welcher stetig zunimmt; die Thiere nehmen rasch die Bauchlage ein, reagiren aber auf äussere Reize, namentlich auf Kneifen der Pfote und Berührungen der Cornea noch längere Zeit, selbst bis kurz vor dem Tode. Es kommt im Laufe der Intoxication weder zu ausgeprägtem Koma noch zu completer Paralyse oder Anästhesie, wennschon die spontane Locomotion, die Energie der Muskelbewegungen und die Gefühlsperception eine sehr starke Herabsetzung erfahren. Die Ohren sind während der ganzen Vergiftungsdauer stark blutreich. Die Ohrgefässe zeigten sich insbesondere bei den zu einzelnen Versuchen dienenden französischen Kaninchen bedeutend erweitert. Von Seiten der Pupille ergab sich eine bedeutende Veränderung nicht; nur im Momente des Todes resultirte Erweiterung. In den übrigen Functionen ergaben sich keine Veränderungen, insbesondere war eine Vermehrung oder Verminderung einer Secretion nirgends nachweisbar.

Wenn wir dieses Bild der Thymolintoxication mit dem des Carbolismus acutus vergleichen, so überrascht die vollständige Abwesenheit von Convulsionen, welche höchstens bei protrahirtem Verlaufe der Intoxication in der letzten Minute vor dem Tode gewissermaassen andeutungsweise auftreten und dann offenbar der Ausdruck der Kohlensäureanhäufung im Blute sind. In rasch tödtlich verlaufenden Fällen ist auch keine Spur von Convulsionen vorhanden. Auch das den klonischen Krämpfen bei Carbolismus vorausgehende Zittern findet sich bei Thymolvergiftung nicht.

In Bezug auf den Sectionsbefund bei Thymolvergiftung sind die folgenden Punkte hervorzuheben. Wie bei der Carbolsäurevergiftung zeigt das Blut der mit Thymol vergifteten Thiere stets eine dunkle Färbung und flüssige Consistenz in allen Theilen des Gefässsystems. In Fällen, wo die Section äusserer Umstände wegen erst spät gemacht werden konnte, fanden sich noch lockere Coagula im rechten Ventrikel, welche mit dem übrigen flüssigen Blut ein theerartiges Magma darstellten. An der Luft röthete sich das Blut anscheinend etwas leichter wie bei Carbolismus acutus. Die rothen Blutkörperchen zeigten in Form und Dimension keine Alteration.

Das Herz fand sich in allen Fällen vom Blute ausgedehnt. Namentlich war der rechte Ventrikel stets mit grossen Massen von

Digitized by Google

dunklem Blute erfüllt. Auch die Venae cavae strotzten von Blut. Der Herzstillstand war somit immer ein diastolischer, wie er es auch bei der Carbolsäurevergiftung ist.

Die Vertheilung des Blutes in den einzelnen Körperhöhlen war eine sehr verschiedene; meist war ein Blutreichthum in der Brusthöhle unverkennbar. Am seltensten zeigte sich Hyperämie in der Hirnhöhle.

Die Lungen waren in den meisten Fällen blutreich, in mehr als der Hälfte der Fälle fand sich wirkliche Hepatisation einzelner Lappen, ausserdem vermehrte Schleimsecretion und Injection der Schleimhaut der Bronchien und der Trachea. Dieser Befund steht in auffallendem Gegensatze zu unseren Ermittelungen über den Sectionsbefund bei Kaninchen und anderen Säugethieren, welche mit Carbolsäure vergiftet wurden. Wir haben bei mehr als 50 an Carbolismus acutus verstorbenen Säugethieren niemals eine Spur von Pneumonie, sondern stets vollkommen lufthaltiges Parenchym der Lungen gesehen, wir haben uns sogar berechtigt gehalten, diesen Befund bei der differentiellen Diagnostik des Carbolismus acutus und der Kreosotvergiftung besonders zu verwerthen, indem, wie wir nachwiesen, nicht nur bei Kaninchen, Hunden und Katzen, sondern auch beim Menschen Pneumonie als Theilerscheinung bei der Carbolvergiftung fehlt. In dieser Beziehung würde sich also das Thymol weit eher dem Kreosot als der Carbolsäure anschliessen, doch sind die Pneumonien bei Kreosotvergiftung embolische, mehr herdweise, nicht über ganze Lappen verbreitete, bei Thymolvergiftung offenbar mehr den Charakter der reinen Entzündung tragende und mit Inflammation der Bronchien und Trachea verbunden. Ich nehme deshalb keinen Anstand, diese Bronchiopneumonien mit einer Elimination des Thymols durch die Schleimhaut der Luftwege in Verbindung zu setzen und ich glaube für diese Ansicht auch noch den Umstand anführen zu müssen, dass bei Eröffnung der Brusthöhle regelmässig ein exquisiter Thymolgeruch sich offenbarte, mochte das letztere subcutan oder intern beigebracht sein. Dieser Thymolgeruch fand sich übrigens auch in allen Körperhöhlen und selbst in der Schädelhöhle, deren Inhalt, Hirn und Hirnhäute, keine nennenswerthen Veränderungen darboten. Ausnahmsweise fand sich stärkere Hyperämie der Hirnhäute und an der Hirnbasis, jedoch hier nur ganz vereinzelt.

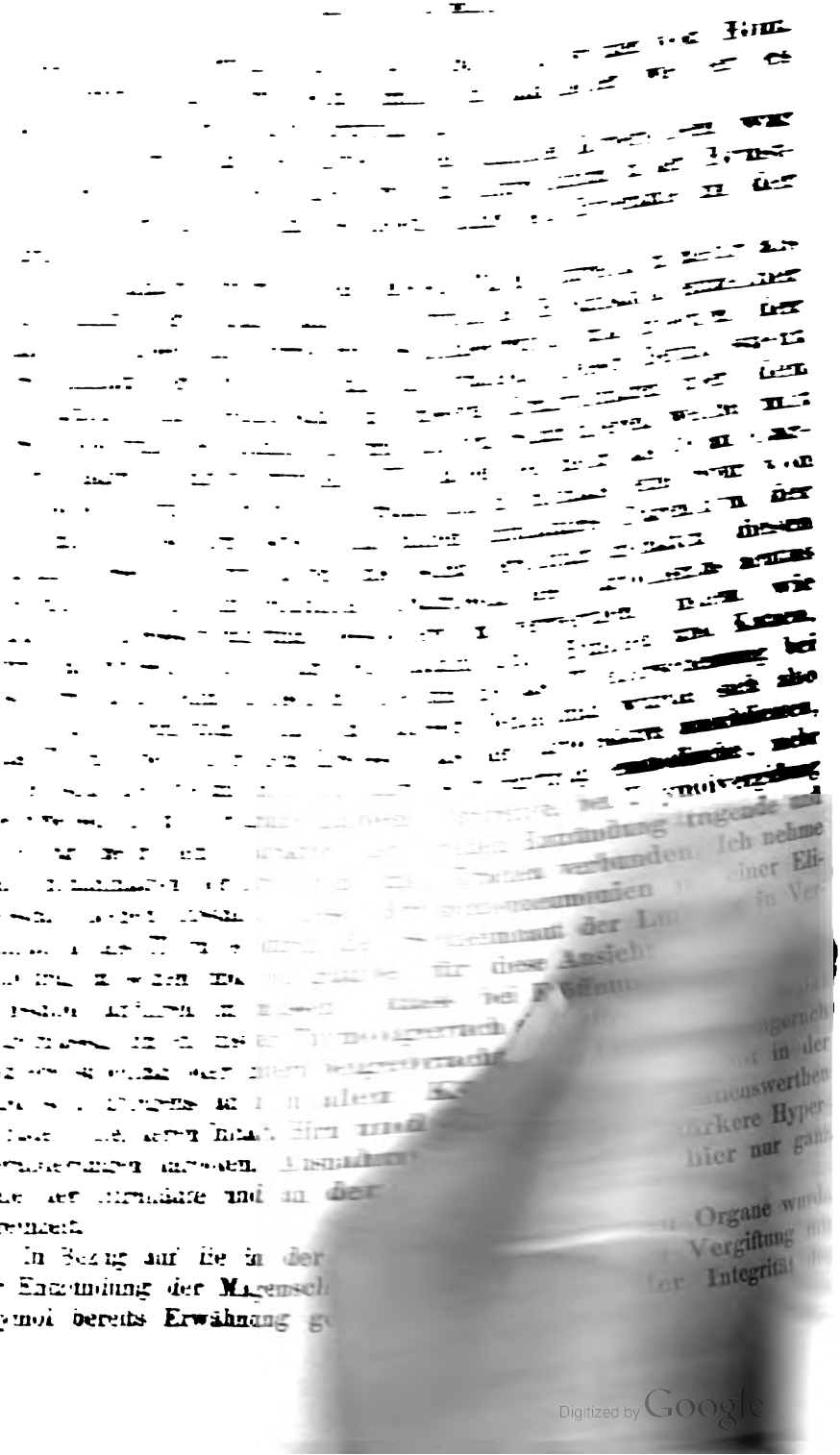
In Bezug auf die in der Bauchhöhle belegenen Organe wurde der Entzündung der Magenschleimhaut bei interner Vergiftung mit Thymol bereits Erwähnung gethan und ebenso der Integrität der

Digitized by Google

Darmmucosa und der vereinzelt beobachteten Verflüssigung des Darminhaltes gedacht. Ob die letztere als Thymolwirkung zu betrachten ist, wagen wir nicht mit Sicherheit zu entscheiden und bemerken nur, dass in den Fällen, wo die Eröffnung der Bauchhöhle unmittelbar nach dem Tode gemacht wurde, die Darmperistaltik zwar erhalten, aber immer nur schwach war.

In allen Fällen zeigten sich die uropoëtischen Organe und die Leber als besonders afficirt. Gleich bei der Eröffnung fiel die abnorm prall gespannte Harnblase in die Augen. Dieselbe enthielt stets eine dunkelgelbe, oft ins Röthliche schimmernde, nicht völlig klare Flüssigkeit, welche einen eigenthümlichen, nicht dem Thymol eigenen, sondern mehr an Pfefferminze erinnernden Geruch besass und mit Aether geschüttelt an denselben eine Substanz abtrat, deren Eigenschaften sie als unverändertes Thymol erkennen liessen, während der pfefferminzähnliche Geruch durch dies Verfahren nicht beseitigt wurde. Es scheint somit, wie wir hier beiläufig erwähnen wollen, als ob das Thymol theilweise unverändert, theilweise verändert die Nieren passire und in dieser, allerdings noch genauer zu untersuchenden Beziehung würde dann das Thymol Analogie mit der Carbolsäure darbieten, welche ja auch bei Carbolismus acutus in der Regel in geringeren Mengen im Urin erscheint, während sich meist daneben Oxydationsproducte finden, welche beim Stehen an der Luft sich höher oxydiren und schliesslich zu jener eigenthümlichen rauchgrauen Beschaffenheit führen, welche den Carbolharn charakterisirt. Es lag nahe, zu untersuchen, ob auch der Thymolharn ähnliche Veränderungen eingehe, um so mehr, als chemische Oxydationsmittel auf Phenol und Thymol in einer analogen Weise wirken. Durch Bill ist es wahrscheinlich gemacht, dass die Carbolsäure im Organismus in Chinon, $C_6H_4O_2$, übergeht, welches die Eigenschaft besitzt, sich in wässriger oder alkalischer Lösung roth zu färben und einen braunen oder schwarzen humusartigen Körper abzusetzen. Dem Chinon, welches seiner Formel nach Carbolsäure $-2H+O$ ist, entspricht das bei der Destillation von Thymol mit Braunstein und Schwefelsäure entstehende Thymoil, $C_{12}H_{16}O_2$, welches in alkalischen Lösungen an der Luft schwarzbraun unter Bildung schmutziggelber, nicht krystallisirender Thymoilsäure gefärbt wird. Eine solche Braunfärbung durfte um so mehr erwartet werden, als der Geruch des Thymolharns etwas an Thymoil erinnert. Indessen sind unsere Versuche, deren Wiederholung nahe bevorsteht, negativ ausgefallen, vielleicht weil wir es versäumten, Alkali hinzuzufügen, und der Thymolharn die Eigenschaft des Carbolharnes, lange unzersetzt zu bleiben,

Digitized by Google



Digitized by Google

Darmmucosa [illegible]
inhaltes [illegible]
ist, wag[illegible]
nur, das [illegible]
bar nach [illegible]
halten, [illegible]
[illegible]
Leber als [illegible]
prall [illegible]
eine [illegible]
Flüss[illegible]
[illegible]
[illegible]
[illegible]
der [illegible]
[illegible]
als [illegible]
Nieren [illegible]
[illegible]
Carbolsäure [illegible]
Regel [illegible]
daneben [illegible]
Luft [illegible]
rauchgrauen [illegible]
terisirt. [illegible]
ähnliche Veränderungen [illegible]
[illegible]

orm es
te ver-
ufände,
e schon
fte die
wieder
langen;
iwerden
gen Mit-
hen Oxy-
bis jetzt

bot auch
t Thymol
pirt durch
sit, wie sie
Phosphor
e am inten-
r Mitte des
umszunahme
erige Ueber-
hneiden des
nt, dass es
icht bedurft
zu erweisen.
gleichmässig
mehr zu er-
sich zwischen
schien eine
gefunden zu
oen wir bei
ndern haupt-
us genesenes
de brachten;
len sich con-
Leberzellen,
d, dass eine
nicht lohnen

mol und Car-
n mit Carbol-

Digitized by Google

theilt. Bei der Divergenz der Anschauungen, welche über das Zustandekommen des Carbolharnes herrschen, dessen Färbung von Einzelnen auf eine Veränderung von Blutfarbstoff, von Anderen neuerdings sogar auf Verbindung von Carbolsäure mit einem septischen Stoffe bezogen wird, müsste das Auftreten des nämlichen Phänomens nach einer homologen Substanz, welche ähnliche Oxydationsproducte liefert, von grossem Interesse sein, um die Wahrscheinlichkeit der plausibelsten Hypothese über die Entstehung der braunen Färbung des Carbolharnes zu stützen.

Der bei Thymolvergiftung vorkommende Harn hat übrigens noch weitere Eigenthümlichkeiten als den Geruch. Er enthält constant Eiweiss und mitunter Blut und Epithelien, während Faserstoffcylinder in demselben nicht constatirt werden konnten. Hier haben wir nun wieder eine Differenz der Carbolsäure gegenüber. Es kommt allerdings bei Carbolismus acutus sowohl bei Säugethieren als beim Menschen Eiweissharn vor, aber, wie ich dies früher nachgewiesen habe, nur ausnahmsweise. Blut im Harn bei Carbolsäurevergiftung ist meines Wissens bisher von Niemandem constatirt worden.

Der Albuminurie und Hämaturie entsprechend fanden sich auch bei allen unseren Versuchsthieren viel intensivere Veränderungen der Nieren als dies bei den mit Carbolsäure vergifteten Thieren der Fall ist. Wir trafen überall eine kolossale Hyperämie, die sich schon an der äusseren Oberfläche, besonders aber auf dem Durchschnitte zur Schau stellte, wo sich an einzelnen Stellen intensive Röthung in Folge von Extravasaten manifestirte. Es war unzweifelhaft das Bild primärer Nephritis, wie es mitunter bei Vergiftung mit Cantharidin und cantharidinhaltigen Substanzen, auch wohl nach Senföl und anderen reizenden ätherischen Oelen sich findet, ohne hier jedoch in der Regel jene Intensität zu zeigen, wie wir sie durchgängig bei unseren Thymolversuchen constatirten. Wir haben hier wiederum eine Differenz der Wirkung des Thymols und der Carbolsäure, deren Erklärung vielleicht in dem verschiedenen Verhalten der Diffusion des Phenols und Thymols zu suchen ist. Es ist mir nicht unwahrscheinlich, dass Thymol vermöge seines grösseren Kohlenstoffgehaltes, wenigstens bei Einführung grösserer Mengen, viel schwieriger im Organismus verbrennt als Phenol und deshalb auch in grösseren Massen die Nieren passiren muss als Phenol. Die irritirende Wirkung, welche, wie wir oben sahen, dem Thymol in Bezug auf die Schleimhäute zukommt, wird sich auch ohne Zweifel in den Nieren geltend machen und bei der Schwerlöslichkeit des Thymols in Wasser wird es eine verhältnissmässig lange Zeit dauern,

Digitized by Google

ehe dasselbe die Nieren vollständig verlässt. In welcher Form es zu den Nieren gelangt, ist freilich problematisch. Man könnte vermuthen, dass im Blute eine Verbindung mit den Alkalien stattfände, aber man weiss ja, dass die Alkaliverbindungen der Phenole schon durch die schwächsten Säuren zersetzt werden und so dürfte die Kohlensäure des Blutes bereits im Blute selbst das Thymol wieder regeneriren und dasselbe somit auch als solches zu den Nieren gelangen; in den letzteren aber würde ganz bestimmt wieder ein Freiwerden von Thymol anzunehmen sein. Wie die nach unseren obigen Mittheilungen wahrscheinlich neben Thymol im Harn befindlichen Oxydationsproducte auf die Nierensubstanz wirken, entzieht sich bis jetzt unseren Kenntnissen.

Einen eben so charakteristischen Befund wie die Nieren bot auch die Leber dar. Schon bei der ersten Section eines mit Thymol subcutan vergifteten Kaninchen wurden wir wahrhaft frappirt durch die exquisite Fettleber, welche das Thier zeigte, so exquisit, wie sie kaum oder doch nur äusserst selten bei Kaninchen durch Phosphor erzeugt wird. Die mattgelblich-weisse Färbung, welche am intensivsten an den Leberrändern hervortrat, oder auch in der Mitte des Organs sich inselweise stärker zu erkennen gab, die Volumszunahme mit vorwaltender Ausbreitung in der Fläche, der schmierige Ueberzug, welchen die trockene Messerklinge beim Durchschneiden des Organs in reichlichem Maasse bekam, waren so prägnant, dass es in diesem Falle der mikroskopischen Untersuchung nicht bedurft hätte, um das Vorhandensein der fettigen Degeneration zu erweisen. In diesem Falle waren die Leberzellen nicht nur von ungleichmässig grossen Fetttröpfchen erfüllt, so dass die Kerne nicht mehr zu erkennen waren, sondern auch freies Fett in Tropfenform sich zwischen die Zellen ergoss, und namentlich am Leberkanale schien eine theilweise Zerreissung der Leberzellenwandungen stattgefunden zu haben. Solche Fälle exquisitester Leberverfettung haben wir bei Thymolvergiftung freilich nicht überall beobachtet, sondern hauptsächlich nur da, wo wir ein von leichtem Thymolismus genesenes Thier später mit einer grösseren Gabe Thymol zum Tode brachten; aber auch in den acuter verlaufenen Intoxicationen fanden sich constant wenigstens die Anfänge fettiger Metamorphose der Leberzellen, wie sie so oft von einzelnen Forschern beschrieben sind, dass eine ausführliche Darstellung des Befundes sich der Mühe nicht lohnen dürfte.

Wir haben hier eine neue Differenz zwischen Thymol und Carbolsäure. Ich habe bei meinen ausgedehnten Versuchen mit Carbol-

Digitized by Google

säure bei Kaninchen niemals Fettentartung der Leber constatirt, geschweige denn eine so hochgradige wie beim Thymol. Es gibt allerdings einzelne Autoren, welche unter den Leichenbefunden des Carbolismus die Anfänge der Fettdegeneration anführen, die zwar weniger die Leberzellen als das Epithel der Harnkanälchen betraf. Ich habe aber früher bereits den Nachweis geliefert, dass diese Angaben sich auf Hunde beziehen, bei denen, wie früher Salkowsky betonte, sich gar nicht selten auch ohne Einwirkung eines giftigen Agens bei normalem Futter derartige, somit kaum für pathologisch zu betrachtende Veränderungen zeigen. Solche exquisite Fettlebern, wie ich sie eben als beim Thymol vorkommend charakterisirte, habe ich auch nach Phosphorvergiftung bei Kaninchen äusserst selten, etwas häufiger schon bei Katzen gesehen. Selbstverständlich musste dieser auffallende Befund in der Leber zu einer genaueren Untersuchung derjenigen Gewebe auffordern, welche, wie die Beobachtungen beim Phosphorismus und bei anderen Vergiftungen lehren, nächst der Leber die grösste Tendenz zu Verfettungen zeigen, insbesondere also die Muskeln. Was die willkürlichen Muskeln der Extremitäten und des Stammes anlangt, so waren dieselben kurze Zeit nach dem Tode stets der Zusammenziehung auf elektrischen Reiz fähig. Die später eintretende Todtenstarre bot ebensowenig wie die Färbung der Muskeln etwas besonders Charakteristisches; ebensowenig war die Structur in der Mehrzahl der Fälle verändert und nur da, wo wir die exquisiteste Leberverfettung fanden, zeigten einzelne Muskeln hie und da Spuren körniger Degeneration. In analoger Weise verhielt sich der Herzmuskel, welcher bei der gleich nach dem Tode der Versuchsthiere angestellten Section stets noch auf elektrischen Reiz reagirte.

Wir reihen an die Darstellung der Symptomatologie und des Sectionsbefundes bei Kaninchen zunächst einige Versuchsprotokolle, welche die wesentlichen von uns hervorgehobenen Facta zu illustriren im Stande sind.

Versuch 1. Kaninchen von 1045 Grm. Schwere. T. 40,5. R. 168. P. 200.

3 h 20 m Subcutaninjection von 2 Grm. Thymol in wässriger Lösung an verschiedenen Stellen des Rückens.

3 h 55 m T. 39,2. R. 160. Der Herzschlag ist ausserordentlich beschleunigt, klein, mit Genauigkeit nicht zu zählen. Das Thier zeigt einen geringen Grad von Apathie, reagirt aber auf alle Reize. Sonstige Veränderungen nicht bemerkbar.

4 h 30 m T. 39,3. R. 152. Verhalten des Herzschlages wie vorhin.

5 h 20 m T. 40. R. 152. P. 128. Das Thier erholt sich und frisst nach einiger Zeit mit Begier.

Am folgenden Tage 3 h T. 40,8. R. 136. P. 160.

Digitized by Google

Versuch 2. Das zum ersten Versuche dienende Kaninchen erhält 4 Grm. Thymol subcutan am Rücken injicirt.

3 h 5 m (vor der Einspritzung) T. 40,8. R. 136. P. 160.

4 h 0 m T. 39,4. R. 172. P. über 200, schwach und nicht genau zu zählen. Das Thier ist stark apathisch und reagirt wenig auf äussere Reize.

4 h 20 m T. 38,6. R. 120. Vollkommene Apathie, Bauchlage. Spontane Bewegungen werden nicht mehr ausgeführt. Pupillen unverändert.

5 h 5 m T. 36,7. R. 60.

5 h 50 m T. 35,6. R. 37. Das Thier verharrt in dem nämlichen Zustande von Paralyse und Adynamie, bis zu dem um 9 Uhr Abends eingetretenen Tode.

Section am folgenden Nachmittage: Todtenstarre vorhanden; Musculatur blass, am Rücken findet sich unter der Haut an den Injectionsstellen eine körnige Masse, welche sich als krystallisirtes Thymol ausweist. In der Umgegend erscheint das Unterhautbindegewebe infiltrirt, geröthet und an einzelnen Stellen blutig suffundirt. Hirn und Hirnhäute von normalem Blutgehalte; ein Geruch nach Thymol ist in der Schädelhöhle nicht zu verkennen. Auch bei Eröffnung der Bauchhöhle fällt Thymolgeruch auf. Herz an beiden Hälften mit dunklem, nur theilweise coagulirtem Blute erfüllt. Lungen blutreich, jedoch überall lufthaltig. In der Trachea ziemlich viel Schleim, Blut in der Hohlader dunkel und flüssig, an der Luft sich leicht röthend, Magen von Futterstoffen ausgedehnt; Mucosa intact. Darmschleimhaut nirgends besondere Veränderungen bietend, Darminhalt flüssig. Leber gross, wenig blutreich, an den Rändern durchweg weissgelb, glänzend; ähnliche Partien finden sich in der Mitte des Organs vor, anscheinend von normal gefärbten umgeben; beim Durchschneiden überzieht sich die Messerklinge deutlich mit einer Fettschicht. Beide Nieren stark hyperämisch, beim Durchschnitt auffallend geröthet und an mehreren Stellen Extravasationen, theilweise schon mit blossem Auge erkennbar, theilweise bei Betrachtung mit der Lupe hervortretend, zeigend. Harnblase prall gespannt, Urin dunkelgelb, röthlich; eigenthümlich (nach Pfefferminze, nicht nach Thymol) riechend.

Der Urin enthält, wie die genauere Untersuchung ergab, Eiweiss und Blutkörperchen, Epithelien, aber keine Faserstoffcylinder. Die Leberzellen zeigten die ausgeprägteste Form der Fettentartung, ebenso das Herzfleisch mässige Verfettung, dagegen nicht die untersuchten willkürlichen Muskeln.

Versuch 3. Kaninchen von 1700 Grm. Gewicht. T. 40,2. R. 136. P. 128.

3 h 30 m werden durch einen elastischen Katheter 4 Grm. Thymol in wässriger Lösung in den Magen des seit 24 Std. ohne Futter gelassenen Versuchsthieres gespritzt.

4 h 5 m T. 38,5. R. 80. P. 144.

4 h 30 m T. 39,8. R. 84. P. 176.

5 h 20 m T. 39,4. R. 78. P. 160. Das während des ganzen Versuches in seinem äusseren Verhalten wenig veränderte Kaninchen erholt sich rasch vollständig und frisst mit Begierde.

Digitized by Google

Versuch 4. Das zu Versuch 3 benutzte Kaninchen erhält intern
3 h — m 6 Grm. Thymol in Lösung.
3 h 15 m Vollständige Apathie und Adynamie des Thieres.
3 h 20 m T. 36,8. R. 44. P. 132.
3 h 45 m Tod ohne voraufgehende Convulsionen. Kurz nach dem Tode gemessen betrug die Temperatur 36,3 und stieg nicht höher.

Section gleich nach dem Tode vorgenommen: Muskeln bleich, auf elektrischen Reiz sich contrahirend. Beide Herzhälften mit dunklem flüssigen Blute erfüllt; Herzmuskel blass, noch mehrere Minuten elektrisch reizbar. Blut an der Luft sich röthend. Lungen stark hyperämisch, das Gewebe der rechten Lunge verdichtet, nicht lufthaltig, in Wasser untersinkend. Magenschleimhaut durchgängig geröthet; eine Stelle von ungefähr 3 Ctm. Umfang in der Cardia dunkelroth mit kleinen punktförmigen Extravasaten. Im Uebrigen derselbe Befund wie bei Versuch 2.

Das Fehlen der Convulsionen, welches wir bei der Thymolvergiftung am Kaninchen constatiren, charakterisirt die fragliche Vergiftung auch bei Tauben, bei welchen, wie dies meine früheren Versuche zeigen, Carbolsäure in exquisitester Weise klonische Convulsionen erzeugt. Auch bei Tauben bringt die subcutane Injection von Thymol die nämlichen Veränderungen der Respiration, Circulation und Temperatur hervor, welche man beim Kaninchen beobachtet. Daneben existirt bei Intoxication mit grösseren Giftmengen ein Zustand ausgesprochener Adynamie, so dass die Thiere sich zusammenkauern und auf den Beinen nicht mehr zu stehen vermögen. Die letale Dosis wurde von uns nicht festgestellt, da uns Tauben zu der Zeit, wo die Versuche ausgeführt wurden, nur in geringer Zahl zu Gebote standen, doch lehrt der folgende Versuch, dass auch aus ziemlich schwerer Intoxication Erholung erfolgen kann und dass dieselbe ziemlich rapide eintritt, so dass das vergiftete Thier, welches kurz zuvor auf eigenen Füssen zu stehen nicht vermochte, plötzlich und unvermuthet intensive Flugbewegungen ausführte.

Versuch: Vor Anstellung des Versuches T. 43,5. R. 60.
3 h 30 m Subcutane Einspritzung von 2 Ctgrm. Thymol in wässriger Lösung unter die Haut des Rückens. Die Taube wird danach etwas unruhig.
4 h — m T. 44,4. R. 72.
4 h 40 m wird eine zweite Einspritzung von 2 Ctgrm. gemacht.
4 h 55 m T. 44,4. R. 78. Weitere Einspritzung von 4 Ctgrm.
5 h 15 m T. 42,2. R. 48. Die Taube ist nicht mehr im Stande sicher zu stehen, scheint sehr apathisch und matt und kauert sich in einer Ecke nieder.
6 h 15 m T. 43,2. R. 73.

Digitized by Google

Kurze Zeit nach der letzten Messung entfliegt das bis dahin stille und apathische und nur durch das Verhalten der Temperatur und Athemzahl eine Rückkehr zur Norm verrathende Thier aus einem zufällig geöffneten Fenster des Erdgeschosses auf das Dach eines hohen Nachbarhauses.

Wir haben in Bezug auf diesen Versuch noch hervorzuheben, wie nach der gewiss sehr kleinen Gabe von 2 Ctgrm. eine Steigerung der Respirationszahl und der Temperatur erfolgt, während nach der doppelten Gabe sowohl die Eigenwärme als die Athemfrequenz exquisit abnehmen.

Bei Fröschen und bei Kaltblütern überhaupt, da unsere an Kröten und Wassersalamandern angestellten Versuche im Wesentlichen dieselben Resultate wie bei Fröschen lieferten, traten Differenzen der Giftwirkung des Thymols und der Carbolsäure nicht deutlich hervor. Wie ich früher zeigte, weicht das Intoxicationsbild der Carbolsäure beim Frosch von demjenigen bei Warmblütern darin ab, dass klonische Convulsionen demselben fehlen. Allerdings kommen sogenannte fibrilläre Muskelzuckungen bei carbolisirten Fröschen vor, jedoch nicht constant, und in den meisten Fällen werden dieselben sogar vollständig vermisst. Dass die Application von Carbolsäure in gewissen Lösungsmitteln, z. B. Glycerin, eigenthümliche Muskelzuckungen hervorrufen kann, habe ich ebenfalls früher dargethan. Die Gründe für die auffallende Differenz der Carbolsäurewirkung bei Warmblütern und Fröschen sind bisher nicht aufgeklärt. Unmöglich ist es nicht, dass hier in analoger Weise wie bei der von Schmiedeberg constatirten Wirkungsdifferenz des Coffeïns bei Rana temporaria und Rana esculenta die Eiweisskörper der Muskelsubstanz besonders betheiligt sind. Die Fortdauer der Muskelzuckungen nach Rückenmarksdurchtrennung bei Carbolismus acutus, wie sie zuerst von Salkowsky behauptet wurde, deutet nicht unerlässlich auf eine Abhängigkeit der Muskelbewegungen vom Gehirn, sondern lässt auch eine directe Reizung der Muskeln oder der peripherischen Nervenendungen zu. Die Entscheidung dieser Frage kann und wird auf dem Wege des Experimentes erfolgen.

Dass Carbolsäure auf die Muskelsubstanz wirkt, lehrt die bei jedem Froschversuche zu constatirende Thatsache, dass bei Injection selbst verdünnterer Lösungen in eine Extremität dieselbe in wenigen Secunden völlig starr und rigide wird, womit gleichzeitig eine Abnahme und später sogar das vollständige Schwinden der Empfindung verbunden ist, so dass weder mechanische, noch chemische, noch thermische, noch elektrische Reize Reflexbewegungen auszulösen ver-

Digitized by Google

mögen. Ganz die nämlichen Phänomene bedingt nun aber auch Thymol, wenn man dasselbe in übersättigter wässriger Lösung unter die Haut einer Froschextremität oder in das Schwanzende eines Wassersalamanders injicirt.

Der Verlust der Motilität und Sensibilität in der injicirten Extremität unterscheidet sich wesentlich von den später in Folge der Resorption eintretenden paralytischen Phänomenen, welche nicht auf einmal an allen Körpertheilen sich manifestiren, sondern zuerst an der nichtinjicirten Hinterextremität und erst später an den Vorderextremitäten sich geltend machen, niemals aber mit der Muskelsteifigkeit sich compliciren, welche die injicirte Extremität zeigt. Die vergifteten Frösche verlieren sehr rasch die Lust an spontanen Bewegungen und werden allmählich vollkommen apathisch und adynamisch. Die Reflexaction dauert in diesem Zustande noch verhältnissmässig lange fort, obschon sie erheblich herabgesetzt ist. Nach dem Erlöschen derselben sind sowohl die peripherischen Nerven als die Muskeln im Stande auf elektrischen Reiz zu reagiren; die Muskelirritabilität überdauert dabei regelmässig die der Nerven. Verhältnissmässig lange halten bei der Thymolvergiftung die Athembewegungen an, doch wird die Lungenathmung ziemlich frühzeitig unregelmässig und ausserordentlich langsam. Die Herzaction erfuhr bei allen Fröschen eine erhebliche Reduction der Schlagzahl, welche sich, wie wir an gefensterten Fröschen wiederholt constatirten, in der Regel ohne vorübergehende Beschleunigung einstellte, doch kam es in einzelnen Versuchen vor, dass wiederholte Injection gesättigter Thymollösung vorübergehende Beschleunigung der Herzaction hervorbrachte, welche aber bald wieder auf das Niveau der durch Thymol ursprünglich producirten verlangsamten Herzschlagzahl herabsank. Das Herz war stets dasjenige Organ, dessen Function die der übrigen Organe überdauerte, indem es noch 3—4 Stunden nach dem Erlöschen der Reflexe, wennschon in sehr verlangsamtem Tempo, fortpulsirte. Der Herzstillstand war in allen Fällen wie beim Kaninchen ein diastolischer. Um einen Maassstab für die Abnahme der Herzschlagzahl während der Thymolvergiftung zu geben, mag hervorgehoben werden, dass bei einem gefensterten Frosche, welcher normal 68 Herzpulsationen in der Minute zeigte, nach der Injection von 5 Mgm. Thymol in 5 Minuten Sinken auf 40, in 25 Minuten auf 28 sich einstellte, auf welcher Zahl der Herzschlag fast $^3/_4$ Stunden hindurch sich unverändert hielt; auf die dann vorgenommmene weitere Einspritzung von 5 Mgm. sieg die Zahl der Herzpulsationen anfangs wieder auf 40, sank aber in den nächsten 10 Minuten bereits auf 23.

Digitized by Google

LIBRARY OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA

Was die Dosis letalis für Frösche anlangt, so führten 7—8 Mgm. Thymol den Tod in etwa einer Stunde herbei. Wassersalamander schienen etwas empfindlicher zu sein.

Auf eine detaillirte Darstellung der Froschversuche verzichten wir, um diese Mittheilung nicht allzuweit auszudehnen. Ebenso wollen wir, da unser gegenwärtiges Versuchsmaterial noch nicht dazu ausreicht, von einem Erklärungsversuche für die eigenthümliche Differenz der Wirkung des Thymols auf das Herz bei Kaninchen und Fröschen abstrahiren.

Die im Vorstehenden mitgetheilten Versuchsresultate können keinen Zweifel darüber obwalten lassen, dass die toxischen Wirkungen des Phenols und Thymols fast mehr Differenzen als Analogien darbieten, wenn wir die Versuche an Kaninchen als maassgebend betrachten. Der Unterschied liegt keineswegs blos in dem Fehlen der Muskelzuckungen bei Thymolvergiftung, sondern insbesondere auch in dem Vorhandensein ausgesprochener örtlicher Intoxicationsphänomene in Lungen und Nieren und in den ausgeprägten Alterationen des Stoffwechsels, welche Thymol producirt. Als letztere haben wir von den bei Lebzeiten beobachteten Symptomen zwar das Sinken der Temperatur beim Phenol und Thymol in gleicher Weise ausgesprochen. Dass dasselbe beim Thymol auf veränderter Wärmeproduction und nicht auf vermehrter Wärmeabgabe beruht, ergibt sich daraus, dass auch bei eingehüllten Thieren, wo die Verdunstung an der Körperoberfläche gehindert wird, die Körpertemperatur in gleicher Weise sinkt. Etwas Auffälliges hat dieses Sinken der Körpertemperatur beim Thymolismus nicht. Das apathische Verhalten der Versuchsthiere und die Verlangsamung der Athemzüge bieten an sich einen genügenden Erklärungsgrund für dessen Zustandekommen. Dass nicht allein die insufficiente Athmung Ursache der Temperaturabnahme ist, glauben wir daraus schliessen zu müssen, dass auch die postmortale Temperatursteigerung bei den an Thymolvergiftung zu Grunde gegangenen Kaninchen nicht constatirt werden konnte. Als Ausdruck einer Alteration des Stoffwechsels müssen wir auch wohl die fettige Degeneration der Leber betrachten, deren entzündliche Natur wir um so mehr beanstanden möchten, als die exquisitesten Fälle von Fettleber gerade bei solchen Thieren beobachtet wurden, denen das Thymol subcutan beigebracht wurde. Hätte sich umgekehrt die fettige Degeneration vorzugsweise gezeigt, wenn das Gift intern incorporirt wurde, so wäre vielleicht

Digitized by Google

denkbar, dass das Thymol in Dampfform die Häute des Magens passirt und direct entzündungserregend auf die Leber gewirkt hätte. Freilich ist die Flüchtigkeit des Thymols eine nur sehr geringe und wäre es, wenn es sich um irritative Phänomene handelte, kaum erklärlich, weshalb nicht die weit stärker örtlich wirkende Carbolsäure bei Einführung in den Magen zu fettiger Degeneration der Leber führen sollte. Möglicherweise steht ein längeres Verweilen des Thymols in den Geweben, woraus auch anhaltendere Verlangsamung des Stoffwechsels resultiren kann, damit in Zusammenhang. Für ein solches Verweilen spricht namentlich auch der auffallende Thymolgeruch, welcher sich auch bei protrahirter Thymolvergiftung in allen Körperhöhlen zu erkennen gibt. Andererseits fällt freilich der Umstand auf, dass bei kleinen Dosen Thymol das Sinken der Temperatur so rasch einem Wiederansteigen zur Norm Platz macht, wodurch es den Anschein gewinnt, als ob die oxydationsbeschränkende Wirkung nur eine bestimmte Zeit vorhielte, weil eine gewisse Menge Thymol innerhalb dieser Frist im Organismus destruirt oder oxydirt wird. Diese Frage ist durch fernere Experimente, in wie weit bei kleineren Dosen Thymol eine völlige Umwandlung in Thymoil stattfindet, zu beantworten.

Die Analogien der Action des Phenols und Thymols treten namentlich in Bezug auf die Nervenwirkung hervor. Respiration und Herzaction verhalten sich im Wesentlichen gleich bei beiden. Auch ist die Wirkung auf das Nervensystem bei beiden eine centrale, auf die motorischen Centren gerichtete, während die peripherischen Nerven, wie dies namentlich aus unseren Froschversuchen erhellt, an der Paralyse nicht betheiligt erscheinen. Der Unterschied zwischen Thymol und Phenol ist hier aber insofern ein durchgreifender, als Carbolsäure die motorischen Centren, insbesondere des Gehirns, in hochgradigster Weise erregt, während Thymol dieselben herabsetzt und lähmt. Auch bei kleinen Dosen Thymol haben wir eine voraufgehende Erregung der Motilität nicht eintreten gesehen.

So viel steht fest, wollte man in der Reihe der organischen Verbindungen eine dem Thymol analog wirkende aufsuchen, so würde man schwerlich die Carbolsäure in erster Linie wählen. Dass sich antiseptische Stoffe ausserhalb der Reihe der Phenole in grosser Anzahl finden, ist ja hinreichend bekannt und hierin kann natürlich kein Kriterium der Phenolwirkung gefunden werden. Ich erinnere in dieser Beziehung an Salicylsäure, Benzoësäure, Chloralhydrat, Terpentinöl, Oleum Eucalypti und das wahrscheinlich die antiseptischen Wirkungen des letzteren bedingende Cymen, an Salicin und

Digitized by Google

Chinin und wie die Antiseptica der neueren Zeit alle heissen mögen, um darzuthun, dass Alkaloide, Glykoside, Kohlenwasserstoffe, Aldehyde und Säuren verschiedener Art in diesem Punkte übereinstimmen. Vergleicht man das gesammte Intoxicationsbild des Thymolismus mit einem durch andere Substanzen erzeugten, so findet sich die grösste Analogie meiner Ueberzeugung nach in der Vergiftung durch Terpentinöl und ähnliche Kohlenwasserstoffe. Allerdings kommen bei Terpentinölvergiftung Convulsionen vor, aber dieselben sind nicht constant, und in weitaus der Mehrzahl der Fälle fehlen dieselben. Dagegen ist das Verhalten der Respiration und des Herzens genau das nämliche und ebenso sind die Irritationsphänomene entfernter Organe, die Bronchiopneumonie und Nephritis, dem Oleum Terebinthinae und dem Thymol gemeinsam. Dass Terpentinöl Leberverfettung erzeugt, wurde von Gebhard Ray*) nachgewiesen. Die Entzündungserscheinungen im Magen als Ausdruck der örtlichen Wirkung werden beim Terpentinöl in ziemlich gleicher Weise constatirt, dagegen greift die Action desselben in intensiverer Weise auf den Darm über, wie auch die bekannte Erregung der Peristaltik durch Oleum Terebinthinae dem Thymol abgeht. Dass Terpentinöl intensiver reizend auf die äussere Haut wirkt, braucht nicht hervorgehoben zu werden; der Grund des verschiedenen Verhaltens in dieser Hinsicht liegt offenbar in der differenten Flüchtigkeit beider Substanzen. Bei den verhältnissmässig zahlreichen Untersuchungen ätherischer Oele ist es sehr wahrscheinlich, dass es dem Thymol in ihrer Wirkung noch näher stehende Kohlenwasserstoffe gibt und dürfte in dieser Beziehung namentlich an das Thymen und Cymen gedacht werden, welche mit Thymol im genetischen Zusammenhange zu stehen scheinen und in den ätherischen Oelen, als deren Stearopten das Thymol zu betrachten ist, das betreffende Eläopten bilden, das übrigens, wie die Untersuchungen von Lallemand dargethan haben, auf chemischem Wege in Thymol übergeführt werden kann.

Kommen wir noch einmal auf die therapeutische Verwendbarkeit des Thymols zurück, so lässt sich gegen die externe antiseptische Anwendung vom pharmakodynamischen Gesichtspunkte aus nichts Erhebliches einwenden. Die von Paquet vorgeschlagene Ertödtung blossliegender Nerven cariöser Zähne wird sich mit demselben vielleicht eben so gut wie mit irritirenden ätherischen Oelen, z. B. Nelkenöl und Cajeputöl, ausführen lassen, doch besitzt es keine besonderen Vorzüge vor denselben und eigentliche kaustische Stoffe

*) Studien über Pharmakologie und Pharmakodynamik des Oleum Pini aethereum. Diss. Tübingen, 1868.

Digitized by Google

oder Ferrum candens führen ohne Zweifel rascher zum Ziel. Als Rubefaciens und Derivans hat es keine besondere Zukunft, wenn schon vielleicht bei Anwendung anderer flüchtiger Vehikel, welche die Haut in Dampfform durchdringen und das Thymol theilweise mit sich fortreissen, Hautröthung resultirt. In dieser Weise dürfte sich die in einzelnen Theilen der Vereinigten Staaten gebräuchliche Anwendung des Oleum Monardae als hautröthendes Mittel erklären, wenn nicht dem Eläoptene dieses Oels an sich erethistische Wirkung zukommt. Für eine interne Anwendung des Thymols ergeben sich aus unseren Versuchen besondere Indicationen nicht. Man könnte es nach Art des Terpentinöls und der Balsamica bei Blennorrhagien der Blase und Urethra oder der Respirationsorgane versuchen, doch ist die Zahl der im Gebrauch stehenden Balsamica bereits gross genug und bedarf einer Vermehrung nicht. Ob Thymol bei zymotischen Krankheiten, Diphtheritis und analogen Affectionen von Nutzen sein kann, steht dahin. Jedenfalls hat das Mittel hier als internes Medicament eine grössere Berechtigung als die Salicylsäure, da Thymol aller Wahrscheinlichkeit nach im Blute als solches existirt oder doch nur vorübergehend sich mit Alkalimetallen verbindet. Vor sehr grossen Dosen aber wird man sich überall zu hüten haben, um nicht das Zustandekommen von Nephritis oder Bronchitis zu veranlassen. Dies gilt namentlich beim Gebrauche gegen solche Affectionen, bei denen, wie z. B. bei Diphtheritis, Albuminurie eine häufige und unwillkommene Complication ist. Vielleicht dürfte bei solchen Krankheiten das Thymol geradezu contraindicirt sein.

Digitized by Google

XIV.

Mittheilungen aus dem pharmakologischen Experimentalcursus von Prof. Th. Husemann in Göttingen.

2.

Ueber die Wirkung des Solanins und Solanidins.

Z. Th. nach Versuchen von

Dr. med. Antonio Balmaña aus Trinidad in Cuba.

Die Frage, in wie weit gewisse organische Substanzen im Organismus vermöge daraus gebildeter Spaltungsproducte wirken, scheint für die meisten Pflanzenstoffe negativ beantwortet werden zu müssen. Die erhöhte Bedeutung, welche dieselbe für die organischen Artefacte im Besonderen und für die Pharmakodynamik im Allgemeinen durch die Liebreich'sche Theorie von der Spaltung des Chloralhydrats unter dem Einflusse der Alkalien des Blutes in Chloroform und Ameisensäure in den letzten Jahren erfahren hatte, ist jetzt, wo die erwähnte Spaltung des Chlorals und des nahe verwandten Crotonchlorals im Organismus als widerlegt angesehen werden kann, erheblich reducirt. Ich habe diese Theorie in Bezug auf das Chloral niemals adoptirt, indem ich meine Ueberzeugung von ihrer Unrichtigkeit theils auf die bekannten Versuche von Olaf Hammarsten, theils auf das mir seit Jahren bekannte und in meinen Vorlesungen vorgetragene Factum von der nicht hypnotischen Action der Trichloressigsäure stützte. Das Chloralhydrat ist meiner Ueberzeugung nach wiederum ein Beleg für das oft dagewesene Factum, wie eine irrige Theorie zu einer bedeutungsvollen Entdeckung führte. Mit dem Hinwegfallen der Spaltungstheorie für das Chloralhydrat ist freilich die Möglichkeit der Zersetzung anderer organischer Artefacte und die Wirkung der gebildeten Spaltungsproducte nicht unmöglich gemacht und es kann selbst recht gut sein, dass bei einzelnen auch die Alkalien des Blutes eine gewisse Rolle spielen, immerhin aber

Digitized by Google

bleibt das Wandeln in Liebreich's Fusstapfen ein Weg, der leichter das Ziel verfehlen als zu ihm hinführen wird, und wenn z. B. neuerdings Jacquemin vom Phenylvaleramid, das sich mit Alkalien in Anilin und baldriansaures Alkali spaltet, vermuthet, dass vermöge der Bildung dieser Spaltungsproducte die fragliche Substanz ein vorzügliches Nervenmittel sein müsse, so kann diese Speculation nach demjenigen, was wir über die Trichloressigsäure und durch von Mering über die Trichlorcrotonsäure wissen, recht wohl fehlschlagen, freilich auch, wie das die interessanten Beobachtungen von Jaffé über Diazobenzol zeigen, zu dem erwarteten Resultate führen.

Von den Pflanzenstoffen gibt es bis jetzt kein einziges Beispiel, wo der stricte Beweis geliefert worden ist, dass er seine Wirksamkeit einem Spaltungsproducte verdankt. Am genauesten untersucht sind in dieser Beziehung die Glykoside, deren durch Säuren oder Alkalien abspaltbare Paarlinge sich dem Pflanzenstoffe gegenüber, aus welchem sie entstehen, in sehr differenter Weise verhalten können. Einzelne sind offenbar unwirksam, wie das Spaltungsproduct aus Helleborin und Helleborein, andere zeigen eine von der Wirkung des Glykosids vollständig abweichende Action und erzeugen z. B. tetanische Krämpfe, während das Glykosid ein Herzgift ist, wie dies z. B. bei einzelnen Spaltungsproducten der von Schmiedeberg isolirten neuen Digitalisglykoside der Fall ist. Auch gleichartige Wirkungen des Glykosids und des daraus resultirenden Paarlings können vorkommen, wie dies das Verhalten des von Blas entdeckten Thevetins und des daraus abgespaltenen Theveresins darthut.

Von Alkaloiden sind bezüglich der Spaltungsproducte bis jetzt das Atropin und Hyoscyamin einer genaueren pharmakodynamischen Prüfung unterworfen, wobei die Spaltungsproducte theilweise (Tropasäure, Hyoscinsäure) unwirksam, theilweise (Tropin, Hyoscetin) in einer anderen Richtung wirkend als die genannten Alkaloide sind.

Bei diesen verschiedenen Ungleichmässigkeiten erscheint es geboten, weitere Untersuchungen in Bezug auf Spaltungsproducte verschiedener stark wirksamer activer Pflanzenstoffe zu machen, die, wenn auch kein gleichmässiges, so doch immerhin ein interessantes Resultat versprechen. Nothwendig erscheinen dieselben insofern, als es jedenfalls der Beibringung eines weit grösseren Materials, als bis jetzt vorliegt, bedarf, um über etwaige Gesetzmässigkeiten der Beziehungen der Glykoside und Alkaloide zu ihren Spaltungsproducten ein Urtheil sich bilden zu können. Einen Beitrag dazu bilden die folgenden Mittheilungen über die Ergebnisse einer Arbeit, welche

Digitized by Google

auf meine Veranlassung von Herrn Dr. Antonio Balmañya aus Trinidad auf Cuba unternommen und als Inaugural-Dissertation*) veröffentlicht ist. Dieselbe dürfte ein besonderes Interesse noch dadurch gewähren, dass der eine Pflanzenstoff, um den es sich handelt, obschon oder vielleicht weil vielfach untersucht, noch keineswegs als pharmakodynamisch vollständig erkannt angesehen werden kann, vielmehr unsere Kenntniss eine Reihe von Lücken und die bisherigen Untersuchungen eine Anzahl Widersprüche enthalten, deren Ausfüllung resp. Aufklärung die mitzutheilenden Versuche theilweise zum Zweck hatten, da es nahe lag, zu vermuthen, dass einzelne dieser Differenzen vielleicht durch Beimengung des leicht entstehenden Spaltungsproductes hervorgebracht sind. Es handelt sich in diesen Versuchen nämlich um das Solanin, das bekannte Alkaloid der Gattung Solanum, welches in doppelter Hinsicht dem Pharmakologen Interesse gewährt, indem es einerseits einen Bestandtheil officineller Pflanzentheile, der bei uns als Antidyscraticum benutzten Stipites Dulcamarae und der in südeuropäischen Ländern als Narcoticum, vorzugsweise freilich äusserlich verwendeten Blätter von Solanum nigrum bildet und auch selbst medicinisch in Gebrauch gezogen ist, dann weil es hinsichtlich der Verhältnisse seiner Spaltung gewissermassen den Uebergang von den Alkaloiden zu den Glykosiden macht.

Ueber das Vorkommen des Solanins in verschiedenen Species der Gattung Solanum und über die chemischen Eigenschaften des Alkaloids enthalte ich mich hier weiterer Angaben, indem ich auf A. und Th. Husemann's Pflanzenstoffe S. 420—426 verweise. Gemäss den Untersuchungen von Zwenger und Kindt entspricht das Solanin der Formel $C_{43}H_{69}NO_{16}$ und spaltet sich unter der Einwirkung verdünnter Salzsäure oder Schwefelsäure, sowie auch von Oxalsäure mit Leichtigkeit in Zucker und ein schwer lösliches, sich krystallinisch ausscheidendes Salz eines stärker basischen Körpers, des Solanidins. Diese Spaltung scheint nach der Gleichung $C_{43}H_{69}NO_{16}+3H_2O=C_{25}H_{39}NO+3C_6H_{12}O_6$ zu erfolgen. Lässt man eine kalt bereitete Lösung von Solanin in concentrirter Salzsäure einige Zeit stehen, so setzt dieselbe einen voluminösen gelben Niederschlag ab, welcher nach Zwenger und Kindt die Salze zweier Basen enthält, die aus dem anfangs entstandenen Solanidin durch weitere Einwirkung der Säure gebildet sind. Von diesen Basen bildet die eine, das Solanicin, $C_{50}H_{76}N_2O$, eine amorphe, hellgelbe, fast geschmacklose Masse. Die andere Base wird von Zwenger und Kindt als modi-

*) Versuche über die Wirkung des Solanin und Solanidin. 36 S. 8. Göttingen, 1874.

Digitized by Google

ficirtes Solanidin betrachtet. Zu den vorliegenden Untersuchungen konnte nur das primäre Spaltungsproduct des Solanins in Gebrauch gezogen werden, da das Solanicin bisher nicht in solcher Reinheit und in solcher Menge zu erhalten war, dass zu zuverlässigen Schlussfolgerungen eine genügende Basis geschaffen werden konnte, um so mehr als das unreine Material, in den Dosen des Solanidins verwendet, ganz ohne Einwirkung auf den thierischen Organismus zu sein schien.

1. Solanin.

Zu den Solaninversuchen diente ein aus Kartoffelkeimen dargestelltes Solanin, welches in seinen Eigenschaften den in den chemischen Handbüchern gemachten Angaben vollkommen entsprach. Als Versuchsthiere wurden Frösche, Tritonen, Tauben und hauptsächlich Kaninchen in Gebrauch gezogen. Bei diesen wurde das Solanin stets als ex tempore dargestelltes essigsaures Solanin angewandt. Da die Versuche hauptsächlich zu dem Zwecke ausgeführt wurden, um zu zeigen, in welcher Beziehung die Wirkungen des Solanins und Solanidins zu einander ständen, wurde als Applicationsweise vorzüglich die subcutane Injection benutzt. Wurde Solanin in den Magen gebracht, so lag die Möglichkeit nahe, dass sich dasselbe zunächst in Solanidin und hierauf in die von Zwenger und Kindt als Solanicin und modificirtes Solanidin bezeichneten Basen umwandelte, so dass auf diesem Wege nicht ermittelt werden konnte, ob das Solanin als solches oder durch Umsetzungsproducte wirke. Noch mehr waren derartige Veränderungen bei interner Einführung von Solanidin zu fürchten. Es musste daher ein Ort gewählt werden, wo der Contact mit Säuren ausgeschlossen war. Hier standen nun ausser der hypodermatischen Application hauptsächlich die Injection in den Mastdarm und die directe Infusion in das Blut in Frage. Dass die erstgenannte Methode unzweckmässig ist, liegt auf der Hand; es fehlt hier jede Möglichkeit der exacten Dosenbestimmung, weil die Thiere sehr häufig eine Quantität des Giftes durch die Bauchpresse wieder entleeren. Von der Einführung in die Circulation wurde deshalb abstrahirt, weil früher von Fraas*) angestellte Experimente die Action des so applicirten Solanins als eine erstaunlich rasche und kaum zur Vergleichung geeignete erscheinen lassen und weil die dabei beobachteten Erscheinungen Differenzen von den bei der gewöhnlichen Solaninvergiftung auftretenden Phänomenen aufweisen. Fraas sah bei einem Pferde nach Einspritzung von 2 Grm.

*) Virchow's Archiv. 6. H. 3. S. 225. 1854.

Digitized by Google

sofortiges Hinstürzen unter heftigen Athembeschwerden, enorm vermehrten Herzschlag, Flankenschlagen und convulsivische Bewegung, wie solche sonst bei Solanismus nicht zur Beobachtung gelangen. Es ist uns nicht unwahrscheinlich, dass die Mehrzahl dieser Symptome, welche nach Einspritzung einer angesäuerten Lösung von Solanin hervortraten, einem Säureüberschuss ihre Entstehung verdanken, welcher seine Action auf die Herzwandungen und vielleicht auch auf die Lungengefässe geltend machte. Nun würde sich allerdings der betreffende Uebelstand durch Verringerung der Dosis einigermaassen beseitigen lassen, dagegen bleibt auf alle Fälle die Einwirkung auf die Herzwandungen eine grössere, als bei allmählicher Resorption des Giftes, wie solche bei subcutaner Injection vor sich geht. Wir bemerken bei dieser Gelegenheit, dass derselbe Grund, welcher von dem Magen als Applicationsort absehen liess, auch die Wahl des zu den Versuchen verwendeten Solaninsalzes bestimmte. Es musste zu der ex tempore zubereiteten Solaninlösung eine Säure zur Anwendung kommen, durch welche Spaltung des Solanins nicht resultirt, und deshalb wurde die Essigsäure gewählt, und um jedwede Zersetzung zu vermeiden, die damit angefertigten Lösungen, welche stets neutral oder nur ganz schwach sauer reagirten, für den jedesmaligen Versuch frisch bereitet.

Von den zu den Experimenten benutzten Versuchsthieren zeigte keines eine Immunität gegen das Gift. Ziehen wir die Ergebnisse der Experimente früherer Autoren, deren wesentlicher Inhalt in A. und Th. Husemann's Pflanzenstoffe S. 426—429 mitgetheilt ist, gleichzeitig in Betracht, so ist bis jetzt die Giftigkeit des Solanins für Pferde, Hunde, Katzen, Kaninchen, Tauben, Wassersalamander und Frösche — für die beiden Kaltblüter zum ersten Male durch vorliegende Arbeit — festgestellt, während Fraas bei seinen bereits oben erwähnten Studien, welche die Abhängigkeit gewisser Schweinekrankheiten vom Solanin klarstellen sollten, eine auffallende Immunität der Schweine ermittelte. Interessant ist jedenfalls das Factum, dass Tauben der Einwirkung relativ kleinerer Gaben Solanin unterliegen, wenn man die kolossalen Quantitäten von Opium und Morphin, welche gemäss den Versuchen von Mitchell und B. W. Richardson diese Thiere ertragen, und die von Wood ermittelte Toleranz derselben gegen Atropin in Betracht zieht. Die Empfänglichkeit der Tauben gegen Solanin findet ihre Erklärung vor Allem in dem Umstande, dass, wie wir unten sehen werden, das Solanin nicht als reines Hirngift zu betrachten ist, sondern in besonderer Art die respiratorischen Functionen beeinflusst, auf welchem Umstande auch

Digitized by Google

die früher von mir gefundene Empfänglichkeit dieser Thiere gegen Conessin, das Alkaloid der Apocynee Wrightia antidysenterica R. Br., zurückzuführen sein dürfte.*)

Als letale Dosis des Solanins ergab sich bei subcutaner Injection schon 0,2 Grm. für Kaninchen von mehr als 1800 Grm. Schwere, so dass weniger als 1 Dgrm. per Kilo als Dosis letalis anzusehen ist. 0,75 Grm. Solanin, mit Hülfe von Essigsäure in Wasser gelöst, tödteten ein ausgewachsenes Kaninchen in 85 Minuten; 0,15 Grm., in derselben Weise applicirt, wirkten bei einer jungen Taube in 3 Stunden letal. Frösche und Wassersalamander starben nach 0,03 bis 0,06 Grm. in 1—2 Stunden.

Die angegebenen Resultate, welche aus einer ansehnlichen Zahl von Beobachtungen abgeleitet sind, erscheinen mit denen früherer Experimentatoren sehr schwer vergleichbar, insofern bei letzteren meistens andere Versuchsthiere in Anwendung kamen, oder, wo es sich um Kaninchen und Tauben handelt, meist die Application des Giftes in den Magen geschah. Auf Tauben beziehen sich vorzüglich die Versuche von Falck in Marburg, welche in der Inauguraldissertation von F. A. C. Leydorf**) niedergelegt sind. Mit diesen verglichen scheint die Subcutanapplication bei Tauben nicht erheblich stärker zu wirken als die Einführung in den Kropf, wenn dabei in der von Falck angegebenen Weise durch Ligatur das Erbrechen verhindert wird, indem 0,2—0,3 Grm. Solanin, nach der angegebenen Methode applicirt, den Tod in 3—4 Stunden herbeiführten. Versuche an Kaninchen liegen vor von Otto***), Fraas und Julius Clarus†), wobei die Vergiftung meist per os (nur Fraas injicirte Solanin in das Cavum peritonei) stattfand. Nach Clarus afficirt 0,15 Grm. vom Magen aus Kaninchen nicht, während Otto schon nach 6 Ctgrm. ein kleines Kaninchen in 6 Stunden zu Grunde gehen sah, während 12 Ctgrm. ein grösseres erst in 8 Stunden tödteten. Wahrscheinlich waren beide Kaninchen in Otto's Versuchen nicht so gross wie die oben erwähnten.

Die Wirkung des Solanins zeigt sich bei Subcutaninjection an Kaninchen schon in 5—10 Minuten. Während ein Stadium prodromorum fehlt, lassen sich im Bilde der letal verlaufenden Intoxication zwei deutlich unterschiedene und getrennte Stadien erkennen,

*) Hannöversche Zeitschr. f. Medicin 1865. H. 6. S. 557.

**) Studie über den Einfluss des Solanins auf Thiere und Menschen. Marburg, 1863.

***) Annalen der Chemie und Pharmacie. VII, 150. XXVI, 232.

†) Journal f. Pharmakodynamik. Bd. I. H. 2. S. 249.

Digitized by Google

von denen das erste als Stadium der Apathie, das zweite als Stadium der Convulsionen nach den innerhalb dieser Perioden auftretenden hauptsächlichsten Erscheinungen bezeichnet werden kann. Das erste Stadium füllt den grössten Zeitraum der Vergiftung aus, während das zweite in der Regel kurz dem Tode voraufgeht.

Was zunächst die einzelnen Erscheinungen anlangt, welche während der ersten Vergiftungsperiode bei Kaninchen hervortreten, so zeigt sich vor Allem, wie schon bemerkt, eine auffallende Apathie des Thieres; dasselbe sitzt ausserordentlich ruhig und wenn es von dem Platze, wo die Injection ausgeführt wurde, entfernt wird, so kriecht es einige Schritte weiter, um dann wieder ruhig sitzen zu bleiben. Im ganzen ersten Stadium behält das Versuchsthier seine aufrechte Stellung bei. Complete oder incomplete Paralyse der Extremitäten existirt nicht, nur wurde in einzelnen Fällen ein Ausgleiten der Vorderbeine und ein Senken des Kopfes beobachtet. Bei keinem Versuchsthiere zeigte sich ausgesprochener tiefer Schlaf, stets nur ein trägeres Verhalten überhaupt. Alle Thiere konnten im Verlaufe des ganzen ersten Stadiums willkürliche Bewegungen ausführen, doch kam es dazu selten ohne äussere Veranlassung. Wie die Motilität war die Sensibilität im ersten Stadium erhalten, jedoch nicht unerheblich herabgesetzt. Es kamen Zeiten vor, wo die Kaninchen auf stärkere schmerzhafte Eingriffe, z. B. Brennen an verschiedenen Körpertheilen, nicht reagirten, doch gingen diese Zeiten rasch vorüber und nach Verlauf von einigen Minuten war die Reaction wieder normal. Die Verminderung der Schmerzempfindung war immer stärker ausgeprägt als die der tactilen Empfindung. Druck der Pfoten rief während der ganzen ersten Vergiftungsperiode Unruhe hervor; ebenso wurde die Einwirkung des inducirten Stromes in allen Theilen des Körpers empfunden. Eigentliche ausgeprägte Convulsionen kommen im ersten Stadium der Intoxication nicht vor, doch wird sehr frühzeitig ein leises Zittern der Musculatur wahrgenommen, das sich besonders auffallend an den Ohren und beim Auflegen der Hand auf den Thorax oder die Extremitäten geltend macht. Nur die Kiefermuskeln sind in der ersten Periode der Sitz von klonischen Krämpfe. Auch wurden mehrfach eigenthümliche Bewegungen des Kopfes beobachtet, meist in der Richtung von oben nach unten, aber auch bisweilen nach beiden Seiten hin vor sich gehend.

Die vorstehende Schilderung erstreckt sich auf alle im ersten Stadium seitens des Nervensystems hervortretenden Symptome, doch kommen zu denselben noch mannigfache andere Erscheinungen. Constant ist ein Sinken der Temperatur, das im Laufe der Vergiftung

Digitized by Google

fortschreitend zunimmt. Die beobachteten Differenzen sind so bedeutend, dass sie auf Nebenumstände nicht zurückgeführt werden können. In den meisten Fällen betrug die Abnahme 1—2 °, in einzelnen sogar über 3 °. Die Respiration zeigte anfangs eine starke Beschleunigung, nach 10—20 Minuten trat dagegen stets an die Stelle der beschleunigten Athemfrequenz eine Herabsetzung der Respirationszahl, welche bis zum Tode des Thieres anhielt und in einzelnen Fällen sehr erheblich war. Die Frequenz des Pulses verhielt sich derjenigen der Respiration nicht völlig analog. Anfangs trat zwar eine geringe Pulsbeschleunigung ein, dann auch mitunter Verlangsamung, welche jedoch bei sehr grossen Dosen Solanin ziemlich früh und bei kleineren gegen Ende des ersten Vergiftungsstadiums wiederum einer Acceleration Platz machte. Mit der secundären Beschleunigung verband sich eine ausgesprochene Abnahme der Energie des Herzschlages, welche gegen Ende des ersten Stadiums und besonders im zweiten Stadium so bedeutend war, dass sie eine genaue Zählung der Zahl der Herzschläge nicht mehr ausführbar machte.

Zur Illustration der Verhältnisse der Temperatur, Athmung und Circulation mögen die folgenden Versuchsprotokolle dienen:

Versuch. 1. Albinokaninchen von 1364 Grm. Schwere. Dasselbe erhielt um 2 h. 45 m. subcutan 0,2 Grm. Solanin als Acetat. Vor Anstellung des Versuches ergab die Zählung der Respiration und Herzschläge und die Messung der Temperatur im Rectum:

	T. 38,8	R. 140	P. 110		
2 h 43 m	„ —	„ 160	„ 105		
2 h 50 m	„ —	„ 120	„ 96		
3 h — m	„ 38,4	„ 140	„ 100		
3 h 15 m	„ —	„ 136	„ —		
3 h 20 m	„ —	„ 200	„ 88	Starke Analgesie; Entleerung trüben, sedimentirenden Urins.	
3 h 50 m	„ 36,2	„ 120	„ 140		
4 h 20 m	„ 35,8	„ 68	„ 140		
4 h 40 m	„ —	„ 60	„ 140		
5 h — m	„ 36,2	„ 48	„ 120		
5 h 30 m	„ 36,7	„ 64	„ 120		

Beobachtung unterbrochen. Tod um 9 h 30 m.

Versuch 2. Kaninchen von 1395 Grm. Schwere. Subcutane Injection von 0,4 Grm. Solanin in 3,5 Grm. Wasser mit Hülfe von Essigsäure gelöst. Temperatur vor der Vergiftung 38,6 °, Auftreten der ersten Vergiftungserscheinungen (Zittern der Ohren) um 2 h. 30 m., wo das Thier

Digitized by Google

		T.	—	R.	92	P.	162 hat.
2 h	50 m	„	38,02	„	80	„	120
3 h	45 m	„	38,05	„	—	„	—
4 h	— m	„	38,05	„	120	„	180
4 h	10 m	„	—	„	80	„	—
4 h	30 m	„	38,9	„	80	„	180
5 h	— m	„	37,09	„	80	„	180.

Versuch 3. Ein Kaninchen von 1579 Grm. Gewicht erhielt um 2 h. Nachmittags 0,75 Grm. Solanin in der angegebenen Weise gelöst subcutan.

		T.	37,7	R.	56	P.	136
2 h	50 m	„	—	„	64	„	144
3 h	— m	„	37,5	„	—	„	—
4 h	— m	„	35,3	„	60	„	140
4 h	30 m	„	—	„	46	„	176
5 h	— m	„	34,3	„	52	Herzschlag nicht zu zählen.	
5 h	3 m	Tod.					

Frühzeitig kommt in dem ersten Vergiftungsstadium Röthung der Ohren vor, welche im Laufe der Intoxication nicht constant bleibt, sondern ab und zu dem normalen Verhalten und selbst einer scheinbaren Blässe Platz macht, um dann nach einiger Zeit sich wiederum bemerkbar zu machen. Bei Zunahme der Intoxicationsphänomene bildet sich ausgesprochene Lividität an den sichtbaren Schleimhäuten aus.

Die Pupille wurde im ersten Stadium der Vergiftung bei keinem Kaninchen in irgend welcher Weise verändert gefunden. Ebensowenig fanden Alterationen seitens der Secretionen statt. Die Thiere entleerten bisweilen während des Versuches Urin und feste Excremente, aber in keiner irgend wie auffälligen Weise; Speichelfluss und Thränen der Augen kamen in keinem Falle vor.

Die Dauer des ersten Stadiums ist eine verhältnissmässig lange gegenüber dem zweiten Stadium, welches regelmässig durch Hinstürzen des Versuchsthieres auf die Seite eingeleitet wird. In dem oben erwähnten Versuche 3 stürzte das Thier plötzlich von dem Tische herab, auf welchem es zum Zwecke der Beobachtung sich befand. Nach dem Hinstürzen erfolgen dann heftige Convulsionen tonischer und klonischer Art, abwechselnd Ausstrecken des ganzen Körpers und der Extremitäten und Zuckungen einzelner Muskeln. Gleichzeitig mit den Convulsionen zeigte sich constant eine hochgradige Erweiterung der Pupille. Der Herzschlag war in dieser Periode unfühlbar, doch cessirte die Respiration früher als derselbe und bei sofortiger Eröffnung des Thorax zeigte das Herz noch spontane Contractionen an den Vorhöfen. In der Regel erfolgte der Tod

Digitized by Google

nach dem Eintritt des zweiten Stadiums in 5—10 Minuten, im Versuch 3, wo eine sehr hohe Dosis injicirt war, sogar schon in 1½ Minuten.

Was die bei den Kaninchen erhaltenen Sectionsresultate betrifft, so zeigte sich an den Stellen, wo das Gift injicirt war, keine erhebliche Hyperämie oder gar Entzündung. In den Fällen, wo die Section mehrere Stunden nach dem Tode vorgenommen wurde, war die Todtenstarre stets ausgeprägt; bei noch später vorgenommenen Sectionen entsprach die Fäulniss den jeweiligen Witterungsverhältnissen, so dass weder eine verlangsamende noch eine beschleunigende Wirkung des Solanins auf den Fäulnissprocess beobachtet wurde. Bei allen Versuchsthieren war das Blut überall dunkelflüssig oder bei sehr spät vorgenommener Section in sehr geringem Maasse geronnen. Leber, Nieren und die übrigen Unterleibsorgane waren bei sonst normalem Verhalten stets hyperämisch. Bei einzelnen Versuchsthieren fand sich ausgesprochene Hyperämie in der Schädelhöhle; dieselbe betraf indess weniger das Gehirn als die Hirnhäute und zwar in ihrem ganzen Umfange, ohne dass einzelne Partien derselben im besonderen Grade geröthet waren. Das Herz war in allen Fällen von Blut ausgedehnt. In den Lungen fanden sich keine constanten Veränderungen, dieselben waren meist collabirt; in einem Falle, wo die Abdominalorgane weniger blutreich waren, mässig hyperämisch. Die Urinblase war stets contrahirt, niemals von Harn ausgedehnt.

Bei sofort nach dem Tode vorgenommener Section fand sich die peristaltische Bewegung erhalten, jedoch offenbar etwas vermindert. Auch die elektrische Reizbarkeit der Muskeln und Nerven erwies sich kurz nach dem Tode als intact. Ebenso war das Herz elektrisch reizbar und wurde sogar durch die Einwirkung des Inductionsstromes anfangs spontane Contraction des Ventrikels dadurch zu Stande gebracht, wodurch jedoch eine vollständige Entleerung des Inhaltes nicht herbeigeführt wurde.

Eine postmortale Steigerung der Temperatur fand sich bei allen in dieser Beziehung untersuchten Kaninchen, welche an Solaninvergiftung zu Grunde gingen.

An Tauben sind nur wenige Versuche angestellt worden, da gerade über diese Thierspecies von Falck und Leydorf am gründlichsten gearbeitet worden ist. In einem Versuche erhielt eine junge Taube 0,15 Grm. Solanin unter die Haut des Rückens injicirt und ging danach in 3 Stunden zu Grunde. In dem zweiten Versuche erkrankte eine alte Taube schon nach 5 Minuten erheblich und blieb mehrere Tage krank, so dass sie nicht frass, doch erfolgte schliess-

Digitized by Google

lich wieder vollständige Wiederherstellung. In beiden Versuchen entsprachen die Symptome einander ziemlich vollständig; ein Unterschied fand nur darin statt, dass das zweite Versuchsthier in den beiden auf die Vergiftung folgenden Tagen mehrmals erbrach, während bei der ersten Taube von Erbrechen überall nicht die Rede war. Die auffallendsten Erscheinungen bei beiden Versuchsthieren waren Schwäche der Beine und ausserordentlich keuchende Respiration. Von wirklichem Schlafe wurde in keinem Falle irgend etwas beobachtet. Allerdings kam ein eigenthümliches Blinzeln mit den Augen vor. Dagegen niemals vollkommenes Sinken der Nickhaut, auch nicht bei der acut zu Grunde gegangenen Taube. In beiden Fällen waren die unteren Extremitäten weit eher gelähmt als die oberen. Die Tauben flogen anfangs, wenn sie in die Luft geworfen wurden, scheinbar ohne Störung, während sie sich nur mit Mühe auf den Beinen zu halten vermochten. Zittern der Flügel, jedoch von geringer Intensität, und fibrilläres Zucken in anderen Muskeln kam übrigens schon verhältnissmässig frühzeitig vor. Der Kopf wurde anfangs stets in normaler Stellung gehalten und sank erst spät nach unten. Beide vergiftete Tauben liessen sich nach ½ Std. auf die Brust nieder und verharrten in dieser Position über eine Stunde. In dem mit Genesung endigenden Vergiftungsfalle kam es zu keinen weiteren Erscheinungen, vielmehr war das Thier nach Ablauf von 75 Minuten wiederum zu gehen im Stande. Im ersten Versuche stürzte das Thier nach 2½ Stunden auf die Seite und nun stellten sich auch wirkliche Convulsionen ein, so dass die Berechtigung vorliegt, wie für Kaninchen das Bild der Intoxication in zwei Stadien einzutheilen, ein Stadium der Apathie und ein Stadium der Convulsionen. In dem Stadium der Convulsionen kam es auch zu Pupillenerweiterung, während bei dem Versuchsthiere, welches die Vergiftung überstand, und bei der zu Grunde gegangenen Taube während des Stadiums der Apathie eine Veränderung der Pupillenweite nicht beobachtet wurde. Das oben als sehr charakteristisch für Intoxication bei Tauben hervorgehobene keuchende Athmen macht sich in der Weise geltend, dass die Tauben den Schnabel weit aufrissen und oft mehrere Secunden mit geöffnetem Munde sitzen blieben. Diese enorme Athemnoth steigerte sich unter Abnahme der Zahl der Respirationen bis zum Eintritt des Stadium convulsivum, in welchem nur sehr vereinzelte Athemstösse bemerkbar waren. Bei beiden Tauben fand sich eine bedeutende Abnahme der Eigenwärme, die schon beim blossen Auflegen der Hand sich manifestirte, aber auch mit dem Thermometer constatirt wurde und mehr als 3° betrug.

Digitized by Google

Die Herzaction war bei den Tauben wie beim Kaninchen primär verlangsamt. Bei der Section, welche sofort nach dem Tode vorgenommen wurde, fand sich das Herz noch spontan pulsirend; die Muskeln und Nerven waren elektrisch reizbar, das Blut dunkel und flüssig. Im Uebrigen wurden weder bei Lebzeiten noch post mortem besondere Erscheinungen beobachtet, welche hervorgehoben zu werden verdienten.

Die an Fröschen vorgenommenen sehr zahlreichen Versuche wurden meistens in der Weise angestellt, dass Lösungen von essigsaurem Solanin unter die Haut des Rückens injicirt wurden. Da bei diesem Verfahren die Vergiftungserscheinungen meist in intensiver Weise mit einem Schlage eintreten, so dass es unmöglich war, die Reihenfolge derselben genau zu verfolgen, so wurde bei mehreren Fröschen Solanin in Substanz unter die Haut des Rückens eingeführt und gelang es in dieser Weise die Folge der Phänomene viel genauer festzustellen, als dies bei subcutan injicirter Lösung möglich war. Bei Anwendung erheblicher Solaninmengen in Form subcutaner Injection kam es sehr rasch (in 5—10 Minuten) zu completer Unbeweglichkeit des Versuchsthieres. Wurde dagegen Solanin in Substanz eingeführt, so zeigte sich, dass eine Schwächung der Bewegung der Hinterbeine bereits stattfindet, ehe die Willkürlichkeit der Bewegungen verloren gegangen ist. Die Frösche führen dann willkürlich Sprünge aus, können aber, wenn sie solche vollendet haben, ihre Hinterextremitäten nicht mit derselben Energie wie in der Norm anziehen. Allmählich hören die selbstständigen Sprünge auf, aber auch nun werden noch willkürliche spontane Bewegungen ausgeführt, wobei jedoch die Thiere den Körper mit den Vorderbeinen fortschieben und die schlaff ausgestreckten Hinterextremitäten mit sich fortschleppen. Im Uebrigen verhalten sich die Intoxicationsphänomene bei Fröschen nach Solanin in Substanz genau so wie bei subcutaner Injection von Solaninlösung. Ist das Thier vollständig bewegungslos geworden, so gelingt es noch längere Zeit Reflexbewegungen hervorzurufen und zwar sowohl durch mechanische Reize als durch chemische (Essigsäure). Die Reflexbewegungen werden anfangs rasch, nach und nach aber immer langsamer ausgelöst. Ein Unterschied in Bezug auf die Schnelligkeit des Eintritts der Reflexe nach Reizung der hinteren oder vorderen Extremitäten oder des Kopfes ergab sich in den Versuchen nicht. Die Respiration wird im Laufe der Solaninvergiftung bei Fröschen ebenfalls beeinträchtigt. Anfangs scheint dieselbe ziemlich normal zu sein, aber schon ehe es zur vollständigen Unbeweglichkeit der Thiere kommt, wird die Athmung irregulär.

Digitized by Google

Die Zahl der Respirationen wird immer geringer und schliesslich erlöschen letztere ganz. Das am längsten in Thätigkeit bleibende Organ ist das Herz, welches oft noch 2—3 Stunden nach dem Aufhören jeder Reflexbewegung und der Respiration fortschlägt. In allen Versuchen ergab sich eine allmähliche Verlangsamung der Herzschlagzahl, und zwar wie bei gefensterten Fröschen wiederholt beobachtet wurde, schon sehr frühzeitig. Der Stillstand des Herzens erfolgte stets in Diastole.

Nach dem Aufhören der Reflexe besteht die elektrische Reizbarkeit der Muskeln und Nerven noch lange Zeit fort, ja es wurde sogar beobachtet, dass in einem Versuche die elektrische Reizbarkeit des Ischiadicus und der Muskeln länger erhalten blieb als bei einem gleichzeitig decapitirten Frosche, welcher zur Vergleichung auf die elektrische Reizbarkeit geprüft wurde.

Die Unterbindung der Schenkelarterie einer Extremität vermochte dieselbe nicht vor dem Eintritte der Lähmung zu schützen. Auch wurde die Zeitdauer des Eintrittes der Paralyse in derselben durch die Anlegung der Ligatur in keiner Weise hinausgeschoben.

Die zu den Versuchen benutzten Frösche gehörten sämmtlich der Species Rana temporaria an.

Die bei Wassersalamandern (Triton cristatus und punctatus) gemachten Versuche ergaben im Allgemeinen ein ähnliches Krankheitsbild wie bei den Fröschen. Die ersten Erscheinungen waren Störung der Bewegung und Apathie, zu welchen im Verlaufe von 15—30 Minuten sich immer mehr steigernde Abnahme der Reflexerregbarkeit gesellte. Auch bei den Tritonen überdauerte der Herzschlag die übrigen vitalen Functionen. Weder bei den Salamandern noch bei den Fröschen war irgend eine Spur von Convulsionen im ganzen Verlaufe der Intoxication zu beobachten.

Versuchen wir es, auf Grundlage der mitgetheilten Versuchsresultate Klarheit über die Wirkung des Solanins im Thierkörper zu gewinnen und die bisherigen Anschauungen über die Stellung des Solanins unter den Giften zu prüfen: so müssen wir zunächst der Ansicht entgegentreten, wonach das Solanin als ein reines Narcoticum anzusehen ist. Wäre Solanin ein solches, so müsste dasselbe in denjenigen Dosen, in denen es bei den fraglichen Versuchen gereicht wurde, entschiedene Hypnose resp. wirklichen Sopor bedingt haben. Von beiden ist aber weder bei Kaninchen noch bei Tauben noch bei Kaltblütern ein exquisites Bild hervorgetreten und es kann

Digitized by Google

keinem Zweifel unterliegen, dass die Parallele, welche Leydorf zwischen dem Solanin und dem Morphin zieht, in keiner Weise zutrifft. Möglicherweise mag das Verhalten der Kaninchen und Tauben auf eine gewisse Tendenz zum Schlafe hinweisen; ein eigentliches Hypnoticum ist das Solanin aber ganz bestimmt nicht. Es mag mir gestattet sein, zur Stütze dieser Behauptung auch auf das Verhalten des menschlichen Organismus gegenüber dem Solanin hinzuweisen. In der medicinischen Literatur liegt eine kleine Anzahl von Selbstversuchen und therapeutischen Experimenten mit dem in Rede stehenden Alkaloide vor. Schon Desfosses*), der Entdecker des Solanins, gibt an, dass nach 2 Grm. wohl Ekel, aber keine Schlafneigung eintrete. Clarus (a. a. O.) verspürte nach einer 3 Dgm. Solanin entsprechenden Menge von essigsaurem Solanin zwar Schwere im Kopfe und grosse Mattigkeit neben anderen vom Gehirn unabhängigen Phänomenen, aber Schlaf trat nicht ein und in der auf den Versuch folgenden Nacht war der Schlaf ein öfters unterbrochener. Schroff**), welcher das Solanin in verschiedenen Dosen, von 0,002—0,2 Grm., von verschiedenen seiner Schüler prüfen liess, beobachtete bei kleinen Gaben allerdings Schläfrigkeit und bei grossen Dosen bedeutende Neigung zum Schlaf, welche letztere jedoch mit vollständigem Unvermögen zu schlafen verbunden war; in der folgenden Nacht war der Schlaf sehr unruhig und durch schreckhafte Träume unterbrochen. Dass das Solanin kein sicheres Hypnoticum ist, beweisen übrigens auch die damit bei Kranken und Gesunden von Fronmüller***) und im allgemeinen Wiener Krankenhause†) angestellten Versuche.

In der oben citirten Dissertation von Leydorf heisst es: „Es kann somit das Solanin, wie dieses bereits von anderer Seite ausgesprochen wurde, als Narcoticum acre bezeichnet werden. Das Solanin hält mit seiner Wirkung die Mitte zwischen dem brechenerregenden und stark reizenden Emetin und dem betäubenden Morphin, es vereinigt die Wirkung des Morphin und Emetin gewissermaassen mit einander.“ Wie die Analogie des Solanins und Morphins muss auch die Aehnlichkeit mit dem Emetin nach Maassgabe der oben besprochenen Versuche in Abrede gestellt werden. Die irritirende Wirkung des Emetins und Solanins lassen sich gar nicht mit einander vergleichen. Subcutan injicirt bewirkt Emetin höchst intensive

*) Journ. de Pharm. VI. 374. VII. 414.

**) Lehrbuch der Pharmakologie. 1. Aufl. S. 552.

***) Deutsche Klinik. 1865. No. 40.

†) Guibert Hagen, Die neueren Arzneistoffe. 1. Aufl. S. 522.

Digitized by Google

Entzündung*), wovon beim Solanin, wenigstens beim Kaninchen, nichts hervortritt, und auch in den Taubenversuchen fehlte örtliche Irritation. Die Ansicht Leydorf's, dass Solanin ein Acre sei, beruht im Wesentlichen auf einem einzigen Kaninchenversuche, wo nach 0,5 Merck'schen Solanins innerlich verabreicht Röthung, Austritt von Blut und Schwellung in der leicht abstreifbaren Mucosa ventriculi constatirt wurde. Ob diese Irritationsphänomene Folge des Solanins waren, ist natürlich aus einem einzigen Kaninchenversuche nicht zu abstrahiren, und da weder die zahlreichen von Clarus an Kaninchen angestellten Versuche noch diejenigen von Leonides van Praag an Hunden, Kaninchen und Tauben, von welchen beiden Experimentatoren das Gift auch innerlich applicirt wurde, Entzündungserscheinungen im Magen und Darmkanale ergaben, können wir Leydorf's Befund wohl als einen zufälligen betrachten. Solche Veränderungen der Mucosa ventriculi, wie sie Leydorf constatirte, können entschieden nicht wohl übersehen worden sein.

Die angebliche scharfe Wirkung des Solanins ist übrigens offenbar vorzugsweise aus den Functionsveränderungen abgeleitet, welche an einzelnen Partien des Tractus bei Thierversuchen oder bei Vergiftung mit verschiedenen Species der Gattung Solanum vorkommen. Am wenigsten häufig scheinen die Mundhöhle und die in deren Nähe belegenen Drüsen afficirt zu werden; nur Schroff notirt unter den Symptomen des Solanismus Salivation, auf deren Fehlen in unseren Kaninchenversuchen wir ausdrücklich aufmerksam machen, wie dies früher schon L. van Praag bei seinen Experimenten gethan hat.

Ebensowenig erleidet die untere Partie des Darmkanals irgendwie constante Veränderungen ihrer Function. Schroff erwähnt zwar Kollern im Leibe als Folge grosser Dosen Solanin und Fronmüller sah nach therapeutischen Gaben einmal Abweichen erfolgen, wie man auch im Wiener allgemeinen Krankenhause Vermehrung der Defäcationen dadurch beobachtet haben will. Bei Thieren scheint Diarrhöe nach Solanin überall nicht vorzukommen, die bei den bisherigen Beobachtungen am Menschen vielleicht in individuellen Verhältnissen begründet ist. Das Verhalten der Peristaltik unmittelbar nach der Section mit Solanin vergifteter Kaninchen deutet eher auf eine Herabsetzung als auf eine Beschleunigung der Darmbewegung, doch kann dasselbe bei Lebzeiten des Thieres ein anderes gewesen sein, wofür der Umstand zu sprechen scheint, dass bei den thera-

*) A. und Th. Husemann, Pflanzenstoffe. S. 372. Husemann, Arzneimittellehre. S. 610.

**) Journ. f. Pharmakodynamik. Bd. I. H. 2. S. 275.

Digitized by Google

peutischen Versuchen am Menschen niemals Obstipation beobachtet wurde.

Es bleibt somit hauptsächlich das Erbrechen übrig, das man als ein Symptom örtlicher Irritation betrachtet hat und dessen constantes Vorkommen bei Tauben, denen Solanin in den vorher nicht unterbundenen Kropf gespritzt wurde, Leydorf zu dem Vergleiche des Solanins mit dem Emetin führte. In der That kommt Erbrechen nach Solanin häufig vor, das lässt sich nicht bestreiten. Bei früher von mir mit reifen und unreifen Samen von Solanum Dulcamara an Hunden angestellten Versuchen*) trat ausser Erbrechen — und vielleicht gerade in Folge dieses Erbrechens — kein anderes Intoxicationssymptom ein. Bei Vergiftungen an Menschen mit solaninhaltigen Pflanzentheilen ist Erbrechen häufig, obschon nicht constant. Clarus bekam bei seinem Selbstversuche 9 Stunden nach dem Einnehmen plötzliches Erbrechen ohne Schmerz und sonstige Intestinalerscheinungen. Dass übrigens auch Solanin innerlich eingeführt selbst unter Benutzung sehr starker Dosen nicht immer Erbrechen hervorruft, beweisen die Erfahrungen von Desfosses, Schroff und Fronmüller. Der Erstere bekam nach 2 Ctgrm. zwar Ekel und Reizgefühl im Halse, aber kein eigentliches Erbrechen. Bei Schroff's Versuchspersonen kam es nach 1—2 Dgrm. Solanin zu fortwährendem Aufstossen, Uebelkeit und sehr heftigem Brechreiz, aber nicht zu wirklichem Vomitus. Bei einem gesunden Menschen, welcher auf Fronmüller's Veranlassung einmal ½ und ein anderes Mal ein ganzes Gramm Solanin einnahm, stellte sich bei dem ersten Versuche nach einigen Stunden Erbrechen ein, bei dem zweiten Nausea, dagegen kam keine Emese zu Stande.

Die in den unsern Deductionen zu Grunde liegenden Versuchen gemachten Erfahrungen sind für die Entscheidung der Frage, ob Solanin sich den Emetica nahe anreihe, insofern von untergeordneter Bedeutung, als die Mehrzahl unserer Versuche, weil an Kaninchen angestellt, für diese Frage unverwerthbar erscheinen. Indessen lehren unsere Taubenversuche zweierlei mit Bestimmtheit, nämlich 1) dass auch bei dieser Thierspecies das Erbrechen nicht constant ist und 2) dass dasselbe auch bei subcutaner Application auftritt. Der letztere Umstand scheint mir besonders berücksichtigenswerth, weil er die oben erwähnte Parallele zwischen Emetin und Solanin vollständig beseitigt. Allerdings sind wir ja auch im Stande durch subcutane Application von Emetin oder Brechweinstein Erbrechen

*) Handbuch der Toxikologie. S. 493.

Digitized by Google

hervorzurufen, aber diese Emetica entererethistica bedingen nach Maassgabe der neueren physiologischen Versuche die Emese nur vermöge ihrer Ausscheidung durch die Schleimhaut des Magens und durch die auf derselben gesetzte Irritation auf dem Wege des Reflexes. Auf diese Weise aber kann Solanin unmöglich wirken, da sich bei Subcutaninjection desselben auch nicht die Spur von Irritation im Magen zeigt. Es bleibt somit als Ursache der emetischen Action des Solanins nichts Anderes als eine directe erregende Wirkung auf das sogenannte Brechcentrum im verlängerten Mark übrig. Unterstützend für diese Anschauung ist das späte Auftreten der Emese, welche sich z. B. in dem oben angezogenen Taubenversuche erst am zweiten Tage der Intoxication, bei Clarus erst 9 Stunden nach der Einführung einstellte. Man könnte hier freilich auch vermuthen, dass eine weit geringere erethistische Action des Solanins als die des Emetins und Brechweinsteins die Ursache von diesem späten Zustandekommen des Erbrechens sei. Diese Ansicht aber erscheint hinfällig, weil eben gar keine Irritationsphänomene auch nach interner Einführung von Solanin sich beobachten lassen.

Wir haben somit unseres Erachtens das durch Solanin erzeugte Erbrechen nicht dem Acre, sondern dem Narcoticum, wenn wir darunter jede Action auf das Gehirn begreifen, zuzuschreiben, denn wenn das Solanin auch kein Hypnoticum ist, so lässt sich eine Wirkung auf die Hirnthätigkeit demselben doch in keiner Weise absprechen. Dass aber Stoffe aus der Abtheilung der Neurotica cerebralia gleichzeitig Brechen erregen können, ja dies mehr oder minder alle thun, brauchen wir nicht zu betonen. Solanin übertrifft offenbar das Morphin, dessen emetische Nebenwirkung so sehr von der Individualität abhängig ist. Es stellt sich am nächsten dem Chloroform und dem Aether und wenn es vielleicht in der Häufigkeit der durch dasselbe verursachten Emese auch diese übertreffen sollte, so ist deshalb doch noch immer kein Grund vorhanden, ihm eine specifisch emetische Wirkung beizulegen.

Ich möchte auch noch ein anderes Moment gegen die Stellung des Solanins zu den Emetica anführen. Nach den Untersuchungen von Harnack scheint es, als ob die eigentlichen Emetica insgesammt eine rasch lähmende Wirkung auf das Muskelsystem besitzen. Das Solanin würde in dieser Beziehung eine exquisite Ausnahme bilden, denn die Reizbarkeit der Muskeln und Nerven erhält sich ausserordentlich lange, länger selbst als bei decapitirten Thieren. Es kann daher auch der Grund für die fortschreitende Apathie und

Digitized by Google

Adynamie, welche die mit Solanin vergifteten Warm- und Kaltblüter in gleicher Weise zeigen, nicht in den Muskeln oder peripherischen Nerven gesucht werden, sondern wir sind genöthigt, da einseitige Arterienligatur das Auftreten von Paralyse in der vor der directen Zufuhr von Solanin geschützten Extremität nicht verhindert, eine herabsetzende oder lähmende Wirkung auf die motorischen Centra anzunehmen. Hierin liegt offenbar eine der hauptsächlichsten Wirkungen des Solanins und ein Hauptunterschied vom Morphin und den Anaesthetica, welche viel mehr als das Solanin das Grosshirn und die Sensibilität, dagegen erst in zweiter Linie die motorischen Centren afficiren.

Ob der Lähmung der motorischen Centren ein Zustand der Excitation vorausgeht, ist eine Frage, welche sich auf Grundlage unserer Versuche nicht mit Sicherheit beantworten lässt. Das Zittern und die fibrillären Zuckungen bei Kaninchen könnten vielleicht auf eine solche Excitation hindeuten und als rudimentäre Zuckungen angesehen werden. Ich meinestheils kann freilich eine solche Anschauung nicht theilen und möchte sie eher auf den allmählichen Fortschritt der herabsetzenden Wirkung des Solanins auf die motorischen Centra beziehen, wenn man sie überhaupt aus centralen Ursachen abzuleiten berechtigt ist. In neuerer Zeit ist das Bestreben hervorgetreten, insbesondere die Phänomene der fibrillären Muskelzuckungen auf peripherische Veränderungen zurückzuführen. Von Krocker ist die Theorie aufgestellt, dass sie von einer der Lähmung vorausgehenden Reizung der peripheren Nervenendigungen abzuleiten sei; von Martin-Damourette wird das Phänomen auf Erregung der Muskelelemente selbst bezogen. Nach meiner Ansicht sind die fibrillären Muskelzuckungen ein Analogon der Herzarhythmie, welche, wie dies von Rossbach in seinen Studien über Ekbolinwirkung richtig betont wird, gewiss nicht auf eine einzige Ursache, sondern bald auf Störungen der Innervation, bald auf Alteration des Herzmuskels selbst, zurückzuführen ist. In analoger Weise kommen unseres Erachtens auch die fibrillären Zuckungen aus ganz verschiedenen Ursachen vor und treten deshalb auch im Verlaufe der verschiedenartigsten Vergiftungen auf, wobei es sich ganz gleich bleibt, ob das Gift, welches dieselben hervorruft, vorzugsweise central oder peripherisch wirkt. Ein auffallendes Factum ist es, dass diese leichten Zuckungen sich bei der Solaninvergiftung besonders an den vom Gehirn aus innervirten Partien zu erkennen geben. An den Kiefermuskeln nehmen sie eine solche Intensität an, dass die Bezeichnung eines klonischen Kieferkrampfes gerechtfertigt erscheint. Im Zu-

Digitized by Google

sammenhange damit stehen wahrscheinlich auch die eigenthümlichen Bewegungen des Kopfes, welche nicht etwa auf zunehmende Müdigkeit und Schläfrigkeit des Thieres zu beziehen sind, da nicht allein ein Herabsinken des Kopfes, sondern geradezu wiederholt Seitwärtsbewegungen beobachtet werden. Schon Clarus hat auf ein pendelartiges Drehen des Kopfes hingewiesen und dasselbe auf eine Affection des Nervus accessorius Willisii bezogen, eine Ansicht, welche vielleicht das Richtige trifft, wennschon der zur Begründung derselben von Clarus angeführte Umstand, dass bei der Solaninvergiftung eine circumscripte Hyperämie in der Nähe der Ursprünge des genannten Nerven sich findet, auf Grundlage der oben mitgetheilten Sectionsbefunde bezweifelt werden muss.

Dass die Sensibilität im Verlaufe der Intoxication mit Solanin ebenfalls eine Veränderung erfährt, aber verhältnissmässig weniger ausgeprägt, wurde bereits oben angeführt. Wir möchten indess diese Alteration nicht direct vom Solanin abhängig machen, sondern als secundäre betrachten, welche aus der Veränderung der Respiration und der damit im Zusammenhange stehenden Kohlensäureanhäufung im Blute in Verbindung zu bringen ist. Im Laufe der Versuche wurde wiederholt beobachtet, dass, wenn das Thier etwa durch einen Inductionsschlag aus seinem trägen Zustande aufgerüttelt wurde und in Folge davon die stark verlangsamte Respiration wieder in rascheren Fluss kam, die Sensibilität des Thieres wieder zur Norm zurückkehrte. Vollständige Anästhesie bestand nur in dem zweiten Stadium der Solaninvergiftung, wo die Kohlensäureanhäufung, deren Fortschreiten dann immer mehr durch die stärker werdende Lividität der sichtbaren Schleimhäute sich zu erkennen gab, zu einem solchen hohen Grade gelangt war, dass sie das eigentliche Bild der Kohlensäureintoxication hervorrief. Zu den Eigenthümlichkeiten dieses Bildes gehören dann die heftigen Convulsionen einerseits und die Pupillenerweiterung andererseits. Erstere sind offenbar nichts Anderes wie Erstickungskrämpfe und letztere entspricht der bei den meisten Vergiftungen, und selbst bei solchen Giften, welche Myosis erzeugen, gegen Ende des Lebens auftretenden Pupillenerweiterung. Solanin an sich ist kein Mydriaticum. Bei örtlicher Application auf die Augenliderhaut tritt, wie schon Clarus zeigte, ein gewisser Grad von Irritation ein und als Folge derselben kann leichte Verengerung der Pupille resultiren. Wenn von einzelnen Autoren Pupillenerweiterung als Solaninwirkung bezeichnet wird, so hat das vielleicht seinen Grund darin, dass dieselben die beiden Stadien, von denen nur das erste als dem Solanin direct angehörig bezeichnet werden

Digitized by Google

kann, nicht von einander getrennt haben. Es kann aber freilich auch, wie wir weiter unten sehen werden, die Wirkung des Solanidins dabei im Spiele gewesen sein, wenn solches z. B. bei Solaninversuchen in grösserer Menge das primäre Alkaloid verunreinigte. Clarus redet von Pupillenverengerung, die er sowohl bei Kaninchen als bei sich selbst nach innerer Einführung von Solanin beobachtet haben will. In unseren Kaninchenversuchen wurde trotz genauer Aufmerksamkeit auf diesen Punkt Myose nicht beobachtet und ebenso haben die von Fronmüller u. A. angestellten Prüfungen des Mittels am Menschen eine Bestätigung der Angabe von Clarus nicht geliefert. Uebrigens bezeichnet Clarus selbst das Phänomen als ein wenig bedeutendes.

Mit der allmählichen Anhäufung der Kohlensäure im Blute resp. der verringerten Oxydation, hängt z. Th. gewiss auch die Abnahme der Temperatur zusammen, welche constant in nicht unerheblicher Weise stattfand. Das apathische Verhalten des Thieres ist dabei natürlich in Anschlag zu bringen. Die postmortale Temperatursteigerung beweist, dass eine specifische oxydationshemmende Wirkung des Solanins auf die Gewebe des Thierkörpers nicht statthat.

Nach den oben gegebenen Auseinandersetzungen sterben die mit Solanin vergifteten Warmblüter an Asphyxie. Dem entspricht der dunkle flüssige Zustand des Blutes post mortem und die unregelmässige Vertheilung der Blutmenge in den einzelnen Körperhöhlen, — die einzigen Sectionsbefunde, welche als charakteristisch bezeichnet werden können. Wir müssen uns negirend gegenüber der von Clarus behaupteten circumscripten Blutanhäufung in der Nähe der Medulla oblongata verhalten, da wir diesen Befund, trotzdem wir gerade hierauf unsere besondere Aufmerksamkeit lenkten, niemals constatirten. Die Möglichkeit derartiger Veränderungen in bestimmten Bezirken des Kreislaufes durch gewisse Gifte ist um so weniger zu bestreiten, als wir nicht allein im Amylnitrit eine Substanz kennen, welche eine Erweiterung der Gefässe in bestimmten äusseren Körperregionen erzeugt, sondern da auch nach den Untersuchungen von Böhm die durch die arsenige Säure im Darmkanale hervorgebrachten entzündlichen Veränderungen auf die angegebene Weise ihre Erklärung finden. In Bezug auf die Angabe von Clarus dürfte es sich um Zufälligkeiten bei seinen Versuchen gehandelt haben; möglicherweise freilich ist, da Clarus zu einer Zeit arbeitete, wo man bei Vergiftung mit narkotischen Stoffen anatomische Veränderungen in den Nervencentren oder deren Hüllen finden zu müssen glaubte, der fragliche Befund eine Täuschung, zu welcher die von Clarus

Digitized by Google

vertretene Ansicht, dass Solanin auf das verlängerte Mark wirke, leicht führen konnte, indem ihn diese entweder geringe Abnormitäten in der Blutvertheilung an den Hirnhäuten als ausgeprägt und pathognomisch oder cadaveröse Hypostasen als vitale Phänomene erscheinen liess.

Noch in einem anderen Punkte kann Clarus nicht beigepflichtet werden, nämlich in Bezug auf den Befund in den Lungen. Eigentliches Emphysem, wie es Clarus beschreibt, wurde niemals constatirt, ebensowenig auch die von Leydorf beobachtete starke Hyperämie der Lungen.

Um die Wirkung des Solanins auf Respiration und Herz, deren genauere physiologische Untersuchung einer besonderen Arbeit vorbehalten ist, besser zu verstehen, haben wir die oben mitgetheilten Versuche zunächst noch einmal ins Auge zu fassen. In Versuch 1, wo die Temperatur in der ersten Stunde um 2,6°, in anderthalb Stunden um 3° absinkt und dann wieder eine kleine Steigerung erfährt, nahm die Zahl der Respirationen gleich nach der Injection um 20 Schläge zu, war indess schon 5 Minuten später um eben so viel Schläge unter die Normzahl gesunken; zeigte dann geringe und 20 Minuten später eine sehr bedeutende Beschleunigung, um dann wieder jäh hinabzusinken und so lange die Beobachtung fortgesetzt wurde, auf 40—50 pCt. der ursprünglich vorhandenen Respirationszahl zu fallen. Der Puls zeigt umgekehrt in der ersten Stunde eine Abnahme der Frequenz, wobei die niedrigste Zahl mit der grössten Beschleunigung der Respiration zusammenfällt; von da ab beginnt die Steigung und zwar über die normale Zahl, wobei übrigens gewisse Schwankungen nicht fehlen, wie solche ja auch bei nicht vergifteten Kaninchen gar nicht selten vorkommen. Zur Erklärung der sehr bedeutenden Beschleunigung der Respiration im Verlaufe der Intoxication muss bemerkt werden, dass vor der Zählung andere Manipulationen gerade vorausgegangen waren, so um 3 h. Vornahme der Temperaturmessung, um 3 h. 20 m. Prüfung der Sensibilität mit Brennen und Kneifen der Pfoten. Der Versuch weicht von dem Verlaufe der regulären Solaninintoxication etwas ab, insofern die meist beobachtete anfängliche Pulsbeschleunigung sich nicht geltend machte.

Etwas Aehnliches geschieht in dem zweiten mitgetheilten Versuche, wo die Temperaturabfälle sich in etwas engeren Schranken von etwa 1° bewegen und wo anfangs eine Steigerung der Respirationsfrequenz eintrat. Der Puls zeigt anfangs Sinken, correspondirend dem Steigen der Respiration und blieb nachher eine

Digitized by Google

Zeit lang gleich, um endlich wieder zu steigen. Das Versuchsthier bot übrigens starke Ungleichmässigkeiten in der Athmung dar, so dass es oft mehrere Secunden lang gar nicht inspirirte, weshalb bisweilen die Untersuchung der Respirationszahl kein sicheres Ergebniss hatte.

Versuch 3 bietet ein Beispiel für die Wirkung der stärksten Solaningaben. Hier sinkt die Temperatur in den ersten 2 Stunden um 2,3 °. Die Respirationszahl steigt anfangs und fällt dann constant bis zum Tode; die Pulsfrequenz nimmt sogleich zu und verharrt in der steigenden Tendenz bis zum Ende des Thieres.

Die Verhältnisse der Circulation und Respiration bei Solaninvergiftung bei Kaninchen sind bisher von Clarus nur gründlich erforscht und von demselben benutzt worden, um den eigentlichen Sitz der Action des Solanins aufzuspüren. Als seitens der Respirationsorgane beobachtete constante Erscheinungen bei Lebzeiten bezeichnet Clarus einen keuchenden, namentlich im Exspirium kurzen Athem mit verstärktem Spiel der Nasenflügel, successive und schnelle Abnahme der Respirationsfrequenz nach kurzdauernder Steigerung derselben, proportional der Dosis des Mittels und im umgekehrten Verhältnisse zur Pulsfrequenz stehend, endlich feuchtes Rasseln beim Einathmen. Als nicht constante Erscheinungen bezeichnet Clarus öfteres heftiges Aufschreien, welches, da keine locale Erklärung für Schmerzäusserungen aufzufinden war, von ihm als Zeichen eines Ergriffenseins des verlängerten Marks und Rückenmarks aufgefasst wird. Ueber die Alteration der Circulationsorgane sagt Clarus: „Constante Erscheinung war eine der Dosis proportionale Steigerung der Pulsfrequenz, mit negativem Wendepunkt in Fällen der Besserung oder Genesung. Die Steigerung erfolgte in den ersten Stunden nach der anfangenden Wirkung am schnellsten und stand im umgekehrten Verhältniss zur Frequenz des Athmens, welches in derselben Proportion abnahm als der Puls an Frequenz zunahm, das Maximum der Pulssteigerung war 148. In dem Maasse als die Frequenz stieg, nahm die Stärke ab; nicht constante Erscheinungen während des Lebens war Aussetzung des Herzpulses in einem Versuche.“ Es lässt sich wohl sagen, dass, so weit es sich um die gemachten Beobachtungen handelt, die obigen Versuche ziemlich gut in Einklang mit Clarus' Experimenten stehen, namentlich ist im Versuch 1 der Gegensatz zwischen der verlangsamten Respiration und der gesteigerten Pulsfrequenz durchaus nicht zu verkennen. Dasselbe Verhalten findet sich auch in Versuch 3, wo die schliessliche Zunahme der Pulsfrequenz der von Clarus beob-

Digitized by Google

achteten Steigerung der Herzschlagzahl nicht nachsteht. Andererseits kommt aber auch mitunter ein derartiger exquisiter Gegensatz zwischen Athmung und Herzschlag nicht immer zur Beobachtung; nach mittleren tödtlichen Dosen ergibt sich mitunter primäre Abnahme des Pulses, welche ziemlich lange anhalten und einer gesteigerten oder fast normalen Respiration entsprechen kann. Ein solches Verhalten ist in Versuch 2 gegeben.

Ob die primäre Beschleunigung der Respiration, wie sie sowohl bei kleinen als bei kolossalen letalen Dosen beobachtet wird, allein auf die Wirkung des Solanins oder auch gleichzeitig z. Th. auf die Manipulationen zurückzuführen ist, welche zum Zwecke der Anstellung des Versuches nothwendig mit dem Versuchsthiere vorzunehmen sind, lässt sich mit Sicherheit schwer entscheiden. Wahrscheinlich wird Letzteres dadurch, dass auch später im ersten Stadium der Vergiftung auf jedesmalige Application äusserer Reize, sowie nach Bewegungen des Thieres eine Steigerung der Respirationszahl hervortrat Indessen hielt in einzelnen Fällen die Zunahme der Athemzüge auch bei ruhigem Verhalten des Kaninchens längere Zeit an, so dass es als ganz unzweifelhaft betrachtet werden muss, dass dieses Phänomen zu einem grossen Theile der Action des Giftes selbst angehört.

Ueberschauen wir das gemeinsame oder so zu sagen entgegengesetzte Verhalten der Athem- und Pulsfrequenz, so wird man eine gewisse Analogie mit den in dieser Beziehung durch Nicotin hervorgebrachten Phänomenen nicht verkennen können. Auch genauere physiologische Versuche ergaben, wie wir hier vorläufig mittheilen wollen, Aehnlichkeiten der Solanin- und Nicotinwirkung. Die Erscheinungen der Athmung treten auch nach zuvoriger Vagusdurchschneidung ein und sind somit offenbar wenigstens nicht völlig vom Vagus abhängig, sondern auf das respiratorische Centrum in der Medulla zu beziehen. Die Veränderungen am Herzen betreffen offenbar nicht den Herzmuskel, da die elektrische Reizbarkeit keine Veränderungen erleidet. Vorzugsweise betheiligt ist dagegen der Vagus, dessen anfängliche Erregung die Pulsverlangsamung und dessen spätere Lähmung das enorme Steigen der Herzschlagzahl bedingt. Indessen scheinen auch die sympathischen Nerven vom Solanin afficirt zu werden. In wie weit es sich bei diesen Phänomenen um eine directe Wirkung des Solanins oder um eine indirecte, durch die Kohlensäure bedingte, handelt, ist noch durch weitere Versuche an künstlich respirirenden Thieren zu ermitteln.

Digitized by Google

Solanidin.

Mit dem bereits oben hinsichtlich seines chemischen Verhaltens zum Solanin gekennzeichneten Solanidin wurde in gleicher Weise, wie mit dem Solanin experimentirt, insoweit dabei eine wässrige Lösung des ex tempore dargestellten essigsauren Salzes hypodermatisch injicirt wurde; doch konnte, da die vorhandene Quantität des Solanidins keine sehr grosse war, ausschliesslich an Kaninchen und Fröschen experimentirt werden. Für beide Thierspecies erwies sich das Solanidin als ein tödtliches Gift, wonach sich somit das Solanin bezüglich seines Spaltungsproductes anders wie Helleborin und Helleboreïn verhält und allerdings die Möglichkeit vorzuliegen scheint, dass die Giftigkeit des Solanins durch eine Abspaltung von Solanidin bedingt werde. Diese Möglichkeit liegt anscheinend noch näher, da das allgemeine Vergiftungsbild des Solanins und Solanidins bei Kaninchen und Fröschen sich fast vollkommen gleich verhalten. Auch die Solanidinvergiftung verläuft bei Kaninchen in zwei deutlich geschiedenen Stadien. Es kommt zunächst zu einem Zustande bedeutender Apathie und Trägheit der Versuchsthiere, ohne dass wirklicher Schlaf sich geltend macht; dieses Stadium, ohne Krämpfe verlaufend und zeitweise Perioden zeigend, wo schmerzhafte Eingriffe nur langsam zur Perception gelangen, führt unter zunehmender Verlangsamung der Respiration und Abnahme der Tiefe der Inspirationen zu dem auf Kohlensäureanhäufung im Blute beruhenden Stadium der Convulsionen, welches nach kurzer Dauer dem Tode Platz macht, über. Das convulsivische Stadium beginnt auch hier mit dem Hinstürzen des Thieres auf die Seite.

Indessen bietet das Bild der Solanidinvergiftung doch einige Differenzen. In allen mit Solanidin angestellten Versuchen bei Kaninchen trat Mydriasis ein, ehe das krampfhafte Stadium sich ausbildete; ja die Erweiterung der Pupille war sogar eine der ersten Erscheinungen, welche zur Beobachtung gelangte. In allen Fällen war sie jedoch nicht der Art, dass die Iris bis auf einen schmalen Saum zusammengezogen war; aber sie war nichtsdestoweniger so ausgesprochen, das über das Vorhandensein derselben gar kein Zweifel sein konnte. Es bestand ein mässiger Grad von Mydriasis, verbunden mit nicht vollständiger Unempfindlichkeit der Iris für Lichtreiz; denn wenn die Augen verdunkelt und dann dem Einfallen intensiverer Lichtstrahlen ausgesetzt wurden, so blieb Pupillenverengerung niemals aus. Locale Application von essigsaurem Solanidin wirkte irritirend und brachte keine Mydriasis zu Wege, doch sind bei der bekannten Unempfänglichkeit der Kaninchen die Versuche

Digitized by Google

zweckmässig an Katzen zu wiederholen, wozu es uns bis jetzt an Material gebrach. Hervorgehoben werden muss, dass die Pupillenerweiterung im convulsivischen Stadium im bedeutenden Maasse zunahm.

Ein zweiter Unterschied ergab sich bezüglich der Temperatur. Wenn beim Solanin ein constantes Sinken der Eigenwärme bis zum Tode erfolgte, so war beim Solanidin gerade das Umgekehrte der Fall. Hier ergaben die Messungen im Rectum constant ein deutliches Steigen des Thermometers, welches in einem Falle 1°, in einem anderen sogar über 2° betrug. Diese Temperatursteigerung ist um so auffallender als die vergifteten Kaninchen in der ersten Periode Muskelanstrengungen nicht ausführen; Krämpfe waren ja in diesem Stadium nicht vorhanden, welche ein im letzten Stadium der Solanidinvergiftung hervortretendes Steigen der Eigenwärme zu erklären vermöchten. Die postmortale Temperatursteigerung verhält sich beim Solanin und Solanidin gleich.

Wir erwähnen bei dieser Gelegenheit, dass diese dem Solanidin eigenthümlichen Symptome bei einzelnen Beobachtungen über die Wirkung von Solanin anderer Forscher sich finden. So hat Fronmüller vereinzelt Pupillenerweiterung und Ansteigen der Temperatur bei Menschen beobachtet, letztere jedoch in unerheblichem Grade, und ebenso stellt Leydorf nach Thierversuchen die Mydriasis zu den Symptomen des Solanismus acutus. Der Möglichkeit, dass diese Differenzen der Beobachtung darin ihre Erklärung finden, dass die genannten Experimentatoren ein solanidinhaltiges Solanin zu ihren Versuchen benutzten, wurde bereits Erwähnung gethan. Noch mehr Wahrscheinlichkeit gewinnt diese Erklärung dadurch, dass die angezogenen Beobachtungen dem benutzten Alkaloide eine grössere localerethistische Action vindiciren, als dies nach den Versuchen Anderer der Fall ist. Fronmüller ist der Einzige, welcher von einer beim Menschen nach Solanin erzeugten Diarrhöe redet; Leydorf's Parallele des Solanins und Emetins wurde schon oben besprochen. Nun ist es auffallend, dass in einem Versuche mit Solanidin, wo das Kaninchen die Intoxication überstand, an der Injectionsstelle exquisite Zeichen von Entzündung gefunden wurden und zwar in Form eines Abscesses mit eingedicktem Eiter. Allerdings ist es wohl etwas gewagt, diesen einzigen Versuch zur Grundlage einer Differenzirung der Wirkung des Alkaloids und seines Spaltungsproductes zu benutzen, zumal da bei den meisten der hier in Rede stehenden Solaninversuche, da dieselben in weniger als 12 Stunden tödtlich verliefen, die Zeit zur Entwicklung örtlicher Entzündung

Digitized by Google

fehlte, ausserdem stets neutrale Lösung in Anwendung kam, welche das Auftreten von Irritation besser zu verhüten im Stande scheint. Letztere war übrigens selbstverständlich auch bei dem Solanidinversuche benutzt.

In Bezug auf die Veränderungen der Respiration und des Herzschlages bot das Solanidin keine Abweichungen von den beim Solanin ermittelten. Es ist dies insofern interessant, als die Spaltungsproducte der Solaneen-Alkaloide Atropin und Hyoscyamin gerade in dieser Beziehung Differenzen von denjenigen Stoffen darbieten, aus denen dieselben dargestellt waren.

Die an Fröschen ausgeführten Versuche mit Solanidin bieten keine Abweichungen des Intoxicationsbildes von dem beim Solanin beobachteten dar, indessen gelang es nicht in gleicher Weise wie beim Solanin durch Application in Substanz unter die Rückenhaut ein Resultat zu erhalten, woraus sich mit Sicherheit der Schluss ziehen liess, dass die motorischen Centren schon vor der willkürlichen Bewegung in bedeutendem Grade afficirt waren. Im Uebrigen verliefen die Intoxicationen mit Solanin und Solanidin gleich. Die Reflexaction hielt verhältnissmässig lange an und das Herz war stets das am längsten lebende Organ, welches in mehreren Fällen sogar noch länger als in den Solaninversuchen fortschlug. In einem Falle wurde das Fortpulsiren des Herzens noch 6 Stunden nach dem scheinbaren Tode des Thieres beobachtet. Die Lähmung war in allen Fällen eine centrale; die peripherischen Nerven und Muskeln behielten ihre Irritabilität sehr lange und einseitige Arterienligatur schützte die betreffende Extremität nicht vor Lähmung ihrer Muskeln.

Die erhaltenen Versuchsresultate lassen es als möglich erscheinen, dass eine Anzahl der früheren Experimentatoren statt Solanin Solanidin oder ein mit demselben verunreinigtes Solanin in Anwendung gebracht haben; doch wäre es auch denkbar, dass unter bestimmten Umständen wenigstens, da die fraglichen Versuche stets interne Einführung des Solanins betrafen, eine Spaltung des Solanins im Magen erfolgt wäre. Dass eine solche Spaltung aber für gewöhnlich nicht erfolgt, und dass somit nicht das Solanin durch das Solanidin wirkt, geht mit positiver Sicherheit aus den Dosenverhältnissen hervor, welche bezüglich beider Körper ermittelt wurden und wonach sich das Solanidin erheblich schwächer als das Solanin erweist. Während Kaninchen von 1300—1500 Grm. Schwere nach 0,2 Grm. Solanin zu Grunde gehen, bringen erst 0,4—0,5 Grm. Solanidin überhaupt Vergiftungserscheinungen zu Stande. Bei Fröschen ist die Dosis letalis des Solanins und Solanidins insofern gleich, als 4—6 Mgm. von

Digitized by Google

beiden den Tod herbeiführen, doch ist der Verlauf der Vergiftung beim Solanidin ein weit langsamerer und der Tod erfolgt erst nach 5—6 Stunden. Würde der Tod nach Solanin nicht durch dieses, sondern durch abgespaltenes Solanidin veranlasst, so müsste das letztere bei subcutaner Einführung eine niedrigere letale Dosis haben als das erstere. Da nun aber gerade das Umgekehrte stattfindet, so lässt sich mit positiver Bestimmtheit behaupten, dass Solanin nicht vermöge Abspaltung von Solanidin seine Giftigkeit entfaltet.

Die auffallenden quantitativen Differenzen der Giftwirkung des Solanins und Solanidins geben uns ein neues Indicium dafür, dass Fronmüller und Leydorf kein vollständig reines Solanin, sondern entweder Solanidin oder ein solanidinhaltiges Alkaloid benutzten. Vergleicht man die von Schroff und Fronmüller am Menschen*) angestellten Versuche, so wird man frappirt durch die enorme Dosis, welche Fronmüller's Versuchsperson ertrug, ohne danach erheblich afficirt zu werden. 54 Ctgrm. bewirkten gar keine narkotischen Symptome und selbst 1 Grm. wurde tolerirt, ohne dass etwas Anderes als Schwindel und nachfolgender Schlaf zur Erscheinung kamen. Schroff's höchste Gaben betrugen nur 2 Ctgrm. und trotz alledem wurde der Kopf schwer, eingenommen und schmerzhaft, zugleich trat Schwindel und Neigung zum Schlaf beim Unvermögen zu schlafen, Kälte der Extremitäten und Gefühl grosser Schwäche ein. Solche Differenzen können allerdings auf individuellen Ursachen beruhen; aber bei den qualitativen Verschiedenheiten, welche gerade die Fronmüller'schen Versuche von allen anderen trennen, erscheint es viel wahrscheinlicher, dass Fronmüller ein ganz verschiedenes Präparat benutzte, das entweder ganz oder doch zum grössten Theile aus Solanidin bestand.

Bei Leydorf sind uns die Verhältnisse nicht ganz so klar wie hier. Der Umstand, dass die von ihm als Versuchsthiere benutzten Tauben durch etwa dieselbe Menge Solaninum aceticum bei Einbringung in den Kropf getödtet wurden, als unser Versuchsthier bei subcutaner Injection, würde es wahrscheinlich machen, dass, wenn Leydorf mit Solanin arbeitete, dasselbe im Kropf der Tauben keine Spaltung in Solanidin und Zucker erfährt. War Leydorf's Präparat indessen Solanidin, so fehlt es uns an einer Vergleichung, da die bisherigen Solaninversuche nur auf Kaninchen und Frösche sich beziehen. Undenkbar ist es nicht, dass das Solanidin auf Tauben stärker wirkt.

*) Husemann, Pflanzenstoffe. S. 428 u. 29.

Digitized by Google

Dulcamara.

Ich habe früher die Möglichkeit hervorgehoben, dass die Differenzen der Versuchsresultate mit Solanin vielleicht ihre Erklärung darin finden, dass die verschiedenen Species der Gattung Solanum isomere und in ihren chemischen Eigenschaften übereinstimmende Alkaloide enthalten, welche analog dem Helleborin und Helleboreïn aus Helleborus niger und Helleborus viridis*) pharmakodynamisch nicht gleichwerthig sind. Diese auch von Moitessier ausgesprochene Vermuthung ist jedoch wahrscheinlich irrig. Es geht dies aus einer weiteren den Experimenten mit Solanin und Solanidin vorausgeschickten Versuchsreihe mit Extractum Dulcamarae hervor. Es wurde dazu das aus der Göttinger Rathsapotheke bezogene Extractum Dulcamarae der deutschen Pharmakopöe benutzt, welches in der Weise dargestellt wird, dass 1 Th. Stipites Dulcamarae mit 4 Th. kochenden Wassers übergossen, 24 Stunden stehen gelassen und dann ausgepresst wird, worauf zu dem Rückstande 2 Th. kochenden Wassers gesetzt werden und damit eine Maceration von gleicher Dauer angestellt wird, worauf die vereinigten Flüssigkeiten nach Absetzen und Abgiessen in einer Porzellanschale zur Extractionsconsistenz abgedampft werden, wodurch eine rothbraune Masse resultirt, welche mit Wasser eine trübe Lösung gibt. Die Versuche mit Dulcamaraextract hatten einen doppelten Zweck. Einmal sollte dasselbe die Stelle von Solanin aus Bitterstüssstengeln ersetzen, welches zu den betreffenden Versuchen nicht zu Gebote stand; dann aber fragte es sich auch, wie das neben dem Solanin in Dulcamara vorhandene, von Wittstein**) entdeckte Alkaloid Dulcamarin wirke und ob dasselbe vielleicht die Action des Solanins zu modificiren vermöge.

Für die Versuche mit Bitterstüssstengelextract konnte bei der grossen Menge, welche zur Intoxication erforderlich ist, die subcutane Application nicht in Frage kommen und musste das Gift in den Magen gebracht werden, was in der zu solcher Application allein zweckmässigen Weise ausgeführt wurde, dass ein elastischer Katheter in den Magen eingeführt und die Flüssigkeit durch denselben vermittelst einer Injectionsspritze eingetrieben wurde.

Die Giftigkeit des Dulcamaraextracts, welche übrigens auch schon für Kaninchen von Clarus constatirt wurde, stellte sich so, dass Thiere von 17—1800 Grm. Schwere durch 15 Grm. getödtet wurden; ein Kaninchen von 1200 Grm. ging sogar nach 12,5 Grm.

*) Husemann, Pflanzenstoffe 796 ff.

**) Vierteljahrschr. f. prakt. Pharm. I. 371 u. 495. 1852.

Digitized by Google

zu Grunde. Bei allen Versuchsthieren zeigte sich kurz nach der Einführung des Giftes stets eine Steigerung der Puls- und Athemfrequenz, welche jedoch offenbar mit der Wirkung des Giftes nichts zu thun hat, da bis dahin eine Resorption nicht erfolgt sein kann, sondern die Folge der Manipulationen ist, welche zum Zwecke der Einführung des Katheters u. s. w. mit dem Thiere vorgenommen wurden. Nachdem diese Unruhe sich gelegt hatte, entwickelten sich aber die Erscheinungen der Solaninvergiftung in so charakteristischer Weise, dass eine genaue Wiedergabe der Versuche überflüssig erscheint. Das Stadium der Apathie ohne Pupillenveränderung und mit den charakteristischen Alterationen der Circulation und Respiration, die sich während desselben entwickelnde Cyanose der Ohren und Lippen, endlich das scharf begrenzte und kurz dauernde convulsivische Stadium mit starker Mydriasis waren aufs Deutlichste ausgeprägt; auch die Bewegungen des Kopfes nach unten und nach der Seite kamen bei Dulcamaravergiftung in exquisiter Weise vor. Abweichend vom Solanin verhielt sich dagegen die Temperatur. Nachdem in der ersten halben Stunde der Vergiftung ein Sinken von 1^0—$1{,}5^0$ stattgefunden hatte, folgte Ansteigen derselben und zwar selbst über das Niveau der vorher festgestellten Körpertemperatur hinauf, und dieses Steigen dauerte bis zum Tode fort, jedoch so, dass im Laufe der Beobachtung nochmals geringe Abnahme der 5 Minuten zuvor constatirten Eigenwärme nachweisbar war. Die Erklärung dieser eigenthümlichen Schwankungen ist nur dadurch zu geben, dass neben der Einwirkung des Solanins und der dadurch bedingten Herabsetzung der Resorption und Muskelthätigkeit sich noch ein anderer Umstand geltend machte, welcher die Temperatur in entgegengesetzter Richtung beeinflusste. Man könnte hier an Solanidin denken, welches neben Solanin im Dulcamaraextract vorhanden sein könnte, aber es wäre dann auffallend, dass das Steigen der Temperatur erst nach einer Stunde beginnt und ebenso liesse sich kein Grund dafür auffinden, weshalb nicht die dem ersten Stadium der Solanidinvergiftung charakteristisch zukommende Mydriasis sich in demselben geltend macht. Die Erklärung des eigenthümlichen Verhaltens der Temperatur bei Dulcamaravergiftung lieferte der Sectionsbefund, indem sich stets eine nicht unbeträchtliche Entzündung im Magen constatiren liess, welche nicht allein an einer stärkeren Ausdehnung der Gefässe, sondern auch an einer intensiv dunkelrothen, von erweiterten und blutgefüllten Capillaren herrührenden Färbung der Schleimhaut erkennbar war. Daneben erschien die Darmschleimhaut in allen Fällen blass

Digitized by Google

und der Darminhalt nicht verflüssigt. Dass eine solche intensive Gastritis die Ursache einer Temperatursteigerung werden kann, wird Niemand in Zweifel ziehen. Die Darmentzündung auf Solanidin zurückzuführen, ist um so weniger nöthig, weil das Dulcamaraextract, welches in den betreffenden Versuchen angewandt wurde, von saurer Reaction war und wenn nicht freie Säure, so doch ganz bestimmt saure Salze enthielt, denen eine irritirende und selbst an die kaustische Action grenzende Wirkung nicht wohl abgesprochen werden kann. Von einer vermehrten Absonderung der Mundschleimhaut war auch bei den Versuchen mit Bittersüssextract nicht die Rede. Der Sectionsbefund zeigte die Erscheinungen des Erstickungstodes (grosse Flüssigkeit des Blutes und dunkle Färbung desselben, Blutüberfüllung der im Abdomen belegenen Organe), ausserdem nichts Bemerkenswerthes. Bei einem Thiere fand sich Atrophie der Nieren, offenbar in Folge einer zur Zeit des Vergiftungsversuches bestehenden Erkrankung, von welcher auch die aussergewöhnliche Temperatur des Thieres und ein bei der Section constatirtes unbedeutendes Anasarka herrührte. Die Versuche mit Bittersüssextract zeigen nach den gemachten Mittheilungen, dass dasselbe im Wesentlichen dieselben Erscheinungen wie Solanin aus Kartoffelkeimen hervorruft, nur modificirt durch Magenentzündung, welche wahrscheinlich von den im Dulcamaraextract vorhandenen Salzen herrührt und den Grund für gewisse Schwankungen der Temperatur abgibt, welche die Dulcamaravergiftung charakterisiren. Die neurotischen Wirkungen, welche das Solanin aus Kartoffelkeimen producirt, treten auch nach Dulcamaraextract prägnant hervor und werden somit auch durch das Wittstein'sche Dulcamarin nicht modificirt.

Fragt man auf Grundlage der bisherigen Ermittelung, welche therapeutische Rolle Solanin und Solanidin zu spielen berechtigt sei, so wird man zunächst keinen Grund finden, die alt hergebrachte Anwendung der Dulcamara als Antidyscraticum für rationell zu halten und die etwaigen Heileffecte bei chronischen constitutionellen Krankheiten auf das darin befindliche neurotische Alkaloid zu beziehen. Die Heilungen, welche man von Tisanen aus Dulcamara bei Syphilis und chronischen Hautkrankheiten gesehen haben will, sind entweder die Folge der zugeführten grossen Quantität Wasser oder müssen auf gleichzeitige diätetische Maassregeln, vielleicht auf beides zurückgeführt werden. Solanin und Solanidin sind keine Hypnotica; weder an Thieren noch an Menschen tritt eine rein hy-

Digitized by Google

pnotische Wirkung hervor und weitere Versuche am Krankenbette sind nach den Erfahrungen von Fronmüller kein Bedürfniss mehr. Die Herabsetzung der Temperatur, welche Solanin bedingt, kann keine Veranlassung zur Verwerthung desselben als Antipyreticum sein, da das genannte Phänomen ein secundäres, von der verminderten Sauerstoffaufnahme und der verringerten Muskelaction abhängiges ist. Als Mittel gegen Katarrh des Magens und Darmkanals, wogegen man Solanin im Wiener Krankenhause anwandte, hat es weder praktischen Nutzen gehabt, noch findet sich in den physiologischen Effecten eine reelle Indication für diese Art der Anwendung. Man wird somit für Solanin sowohl als für Solanidin zu jenen Indicationen zurückkehren müssen, welche früher Clarus für das Solanin aufgestellt hat. Rationell ist offenbar nur die Anwendung bei gewissen Respirationskrankheiten, bei welchen es sich darum handelt, entweder spasmodisches Athmen zu beseitigen oder die Zahl der Respirationen herabzusetzen. Versuchsweise dürfte das Solanin bei krampfhaftem Husten und Asthma in Frage kommen. Ein Uebelstand für die therapeutische Verwendung ist dann freilich die quantitative Wirkungsdifferenz der verschiedenen im Handel vorkommenden Solaninsorten, wie sich solche bereits in den von Schroff und Fronmüller am Menschen angestellten Versuchen ergeben hat und wahrscheinlich durch Beimengung des unwirksameren Solanidins zum Solanin sich erklärt. Unter solchen Verhältnissen würde das Bittersüssextract eine grössere Bedeutung in praktischer Beziehung besitzen als die Alkaloide. Dass das Solanidin nicht als Erweiterungsmittel für die Pupille brauchbar ist, bedarf keiner besonderen Hervorhebung.

Digitized by Google

XV.

Ueber die Wirkungen eines neuen synthetischen Alkaloids.

Von

C. Binz.

Lässt man Aethylamin auf Oxalsäureäther einwirken, so entsteht Weingeist und Diäthyloxamid, ein in Wasser löslicher und gut krystallisirender Körper.

$$2C_2H_5NH_2+C_2(C_2H_5)_2O_4 = 2C_2H_6O+C_6H_{12}N_2O_2.$$

Davon tritt beim Mischen 1 Mol. mit 2 Mol. Fünffachchlorphosphor unter Salzsäureentwicklung in Thätigkeit und liefert als Endproduct das salzsaure Salz einer sauerstofffreien Base von der Formel $C_6H_9Cl_{10}N_2$.

$$C_6H_{12}N_2O_2+2PCl_5 = 2POCl_3+C_6H_{12}Cl_4N_2$$
$$C_6H_{12}Cl_4N_2-3HCl = C_6H_9ClN_2.$$

Die entsprechende Menge Salzsäure bleibt natürlich bei der Base und bildet mit ihr $C_6H_9ClN_2$,HCl, — hygroskopische Nadeln oder Prismen, die an der Luft ihr Krystallwasser wieder aufnehmen, sonst aber sehr beständig sind und in Wasser leicht sich lösen. Uebersättigt man diese saure Lösung, so erhält man auf dem Wasser schwimmende ölige Tropfen von opiumähnlichem Geruch und stark alkalischer Reaction. Bei längerem Stehen in einer Kältemischung erstarrt die Base krystallinisch, schmilzt aber bei Zimmertemperatur langsam wieder. Ihre Salze geben mit Jod-Jodkalium eine braune, mit Phosphormolybdänsäure eine gelbe und mit Gerbsäure eine weisse Fällung.

Dr. Wallach, Assistent am hiesigen chemischen Institut, ist der Darsteller dieses Körpers. Er nennt denselben Chloroxal-

Digitized by Google

äthylin, wobei er dann das eine Atom Cl als eine unwesentliche, freilich bis jetzt noch nicht zu beseitigende Zugabe ansieht; und demgemäss die Gruppe $C_6H_{10}N_2$ als das eigentliche Alkaloid auffasst. Von ihm erhielt ich einige Gramm des salzsauren Präparates, um es einer toxikologischen Prüfung zu unterziehen, und ich veranlasste Herrn A. Hertz, diese Versuche unter meiner Leitung auszuführen.*) Zu allen Versuchen diente eine mit Natron ganz schwach alkalisch gemachte wässrige Lösung, deren alkaloidischer Inhalt der Kürze wegen in Folgendem die Bezeichnung W haben soll.

Ich führe von über 60 gelungenen Versuchen nur einzelne als Beispiel der Einzelwirkungen an. Dr. Hertz hat deren im Ganzen 42 gebucht.

I.

Bei einer kräftigen Rana temporaria werden die beiden N. ischiadici frei präparirt und die Arteria cruralis der einen Seite hoch oben unterbunden.

10_{20} Injection von 0,01 W subcutan in den Rücken.
10_{30} Auf elektrischen Reiz bei 60 Mm. Rollenabstand lösen beide N. isch. gleich starke Zuckungen der Unterschenkel aus.
10_{40} Ebenso.
10_{50} Ebenso. Das Thier wird losgebunden und zeigt allgemeine, wenn auch nicht complete Narkose. Die Rückenlage wird nicht ertragen.
11_{0} Ebenso.
11_{25} Injection von 0,01 W in den Rücken.
11_{30} Complete Narkose; die Rückenlage wird ertragen, Reflexerregbarkeit erloschen.
11_{35} Auf elektrische Reizung reagirt der Nerv des unterbundenen Schenkels wie vorher kräftig bei 60 Mm. Rollenabstand, während der Nerv des nicht unterbundenen Schenkels nur ganz schwach bei 50 Mm. Rollenabstand reagirt.

Der Frosch wird decapitirt. Die beiden Elektroden des Inductionsapparates werden an zwei in den Wirbelkanal eingeführte Platinstifte angesetzt, wonach aber keine Spur von Reaction erfolgte; ebenso zeigte sich keine Zuckung auf directe Reizung des in seiner ganzen Länge rasch freigelegten Rückenmarks, während die N. ischiadici wie 11_{35} reagirten.

Es ergibt sich aus diesem Versuche zunächst eine vollständige Depression des centralen Nervensystems durch das neue Alkaloid.

*) Das Chloroxaläthylin toxisch und pharmakodynamisch untersucht. Inaug.-Diss. Bonn 1875.

Digitized by Google

Und auch die peripheren Nerven werden von ihm direct gelähmt, wenn es ungehindert mit dem Blut an sie herantreten kann.

II.

Mittelstarke Rana temporaria. Das freigelegte Herz pulsirt 36 Mal in 1 Minute.

10_{30} Injection von 0,01 W in den Rücken und 0,01 in den Oberschenkel.
10_{36} Ruhig vorgebeugter Kopf, halbgeschlossene Augen, heftiges, aber unregelmässiges Athmen; 36 Herzschläge in 1 Minute.
10_{45} Rückenlage wird, wenn auch zuerst mit Widerstreben, ertragen; Respiration wie vorher; 28 Herzschläge in 1. Minute.
10_{50} Dauernde Rückenlage; Respiration hat aufgehört; Sensibilität erloschen; 28 Herzschläge in 1 Minute.
1_0 Alles wie vorher, nur die Respiration hat wieder begonnen.
4_0 Der Frosch hat sich etwas erholt; Rückenlage nicht mehr so anhaltend; Respiration ziemlich gleichmässig; 32—36 Herzschläge.

Anderen Tages hatte der Frosch sich ziemlich erholt, nur waren die Bewegungen noch steif und träge; 32 ziemlich kräftige Herzschläge in 1 Minute.

Auch die Respiration und das Herz werden vom W angegriffen, letzteres jedoch in verhältnissmässig geringer Weise.

III.

Frische Rana temporaria. Am linken Schenkel wird die Arterie hoch oben unterbunden. Sodann Prüfung nach der Türck'schen Methode in einer Lösung von Schwefelsäure 1 : 600 Wasser. Zurückziehen beider Füsse nach 7 Secunden.

10_{44} Injection von 0,04 W. in den Rücken.
10_{46} Beide Füsse zurück nach 10 Secunden.
10_{58} „ „ „ „ 30 „
11_3 „ „ „ „ 32 „
11_6 „ „ „ „ 45 „
11_8 „ „ „ „ 90 „
11_{12} Bis zu 250 Metronomschlägen erfolgt nichts. Auch heftiges Stechen, Kneifen etc. lösen keine Reflexe aus.

Beide Ischiadici werden frei präparirt. Der unterbundene Schenkel zuckt auf Reizung des Ischiadicus bei 80 Mm. Rollenabstand ziemlich kräftig, der nicht unterbundene nur ganz schwach, und während ersterer bei mehrmaliger Reizung stets gleich stark zuckte, reagirte letzterer nur noch kaum merklich.

In diesen Reflexversuchen wurde vielfach durch ein Controllthier dargethan, dass die rasche Narkose der Reflexapparate im Rücken-

Digitized by Google

mark durch W nicht von irgend einer der möglichen Fehlerquellen vorgetäuscht war. — Das gleichzeitige Aufhören der Erregbarkeit in dem unterbundenen Bein spricht für die wesentlich centrale Lähmung. Abtrennen des Gehirns vom Rückenmark änderte an der vorhandenen Narkose nichts, was andere Versuche wiederholt lehrten.

Es folgte nun die vergleichende Prüfung mit den jedenfalls chemisch verwandten Nicotin und Coniin. Sowohl nach Intensität wie Art der Vergiftung bot das Nicotin, was erwartet wurde, andere Resultate dar — tetanischen Krampf des ganzen Körpers und raschestes Absterben der Nerven nach 0,01 —; dem Coniin hingegen zeigte sich das W sehr ähnlich. Nur trat die Lähmung der Centralorgane bei W schneller und vollkommener ein, während beim Coniin die Lähmung der peripheren Nerven schneller und bei kleineren Dosen zu erfolgen schien. Die relativ schwere Löslichkeit des Coniin im Wasser mag mit in Betracht kommen, wo es sich um eine raschere Wirkung durch das W handelt.

Von den benutzten Warmblütern reagirten mit deutlichen Symptomen allgemeiner Narkose nur Katzen, während Hunde und Kaninchen keine äusserlich greifbaren Erscheinungen darboten. Unterbinden beider Harnleiter beim Kaninchen änderte nichts darin. Hier zwei Versuche, die auch durch die Temperaturverhältnisse interessant sind.

IV.

Katze, 5 Wochen alt, 520 Grm. schwer. Temperatur vor der Injection 39 °.

10_{10} Injection von 0,1 W subcutan in den Rücken.
10_{20} Temperatur 38,8; das Thier zittert, zeigt Unruhe, unsichere Haltung, schwankenden Gang.
10_{45} Temperatur 38,0; das Thier sitzt soporös da, auf den Boden gestellt zeigt es sich unbeholfener als ein gesundes Controlthier.
11_{15} Temperatur 37,6; das Verhalten des Thieres wie vorher.
11_{45} „ 36,9.
12_{15} „ 36,9.
12_{45} „ 37,2.
3_{30} „ 37,5; das Thier hat sich ziemlich erholt.
3_{45} Injection von 0,1 W.
4_{30} Temperatur 36,8; das Thier zeigt dasselbe Verhalten wie Morgens nach der ersten Injection.
5_{0} Temperatur 37,0.
5_{45} „ 36,0.

Digitized by Google

6_{15} Temperatur 33,9.
7_{15} „ 35,7.

Um 8 Uhr trank die Katze gehörig Milch, war anderen Morgens völlig munter und wurde sogleich zu dem folgenden Versuche wieder benutzt.

V.

Temperatur der Katze vor dem Versuche 37,0.

10_{10} Injection von 0,1 W.
10_{20} Die Katze sitzt zitternd da, zeigt Unruhe und unsichere Haltung.
11_{0} Temperatur 36,2.
11_{5} Injection von 0,1 W.
11_{30} Temperatur 34,2.
11_{55} Die Katze fällt wie schlaftrunken um, ist anscheinend moribund, athmet noch 32 Mal in 1 Minute, der Puls ist verlangsamt, aber nicht schwach.
12_{15} Temperatur 31,7.
12_{40} „ 30,4.
1_{30} „ 28,1.
3_{0} „ 26,0. Die Athmung dauert noch langsam fort, das Herz schlägt noch 72 Mal in 1 Minute, Pupillen sehr dilatirt.
3_{15} Das Herz schlägt noch 32 Mal in 1 Minute. — Tod um 3_{30}.

Des Vergleichs wegen wurden, ebenfalls bei jungen Katzen, drei Versuche mit salzsaurem Aethylamin angestellt. Sie zeigten, dass auch dieses Salz etwas narkotisirend und temperaturerniedrigend wirkt, aber erst in etwa der dreifachen Menge wie das W und auch dann nur sehr flüchtig.

Wie sich schon aus dem I. Versuche ergibt (bei Hertz No. 24), lähmt das W vorzugsweise die Centren. Die Lähmung überträgt sich von hier aus auf die peripheren Nerven. Es geschieht dies aber viel rascher, wenn die Blutbahnen offen sind. Das erwies sich durch mehrfache Variation der Maassregel des Unterbindens in bekannter Methode.

Dem entspricht, dass Eintauchen des lospräparirten und entweder peripherisch oder central durchschnittenen N. tibialis oder ischiadicus in 1—2procentige W-Lösung sowohl die Sensibilität wie die Motilität rasch zerstörte. Als Maassstab diente ein gleichzeitig mit der nämlichen Kochsalzlösung behandeltes Präparat. Für die stärksten Ströme erlosch bereits in 5 Minuten jede sensible Reactionsfähigkeit; die motorische hielt sich etwas länger.

An vollständig curarisirten Fröschen liess sich leicht zeigen, dass die directe Muskelreizbarkeit durch das W ebenfalls

Digitized by Google

rasch vernichtet wird, wenn es in 2procentiger Lösung auf den blossgelegten Muskel einwirkt.

Ein interessanter weiterer Ausblick wurde uns von dem W am Herzen dargeboten. Ich hatte beobachtet, dass die Systole, besonders der Atrien, beim narkotisirten Frosch einen auffallend hastigen Charakter annahm, der erst relativ spät in sein Gegentheil überging. Aus diesem Grunde folgender Versuch.

VI.

Es wurde bei einer Rana esculenta von mittlerer Grösse das Herz blossgelegt und der Venensinus, der Angriffspunkt der Hemmungsapparate im Herzen, elektrisch gereizt, worauf sofort Stillstand des Herzens in Diastole erfolgte. Einige Minuten später, als das Herz wieder mit der früheren Frequenz und Stärke pulsirte, wurde demselben Frosch 0,01 W subcutan injicirt. Zehn Minuten nach der Injection wurde der Venensinus wieder mit demselben Strome wie früher gereizt, aber ohne Erfolg; und selbst die stärksten Ströme brachten das Herz nicht zum Stillstand, es erfolgten vielmehr kräftigere Contractionen, die bisweilen, durch intensive Reizung der Bewegungsapparate, tetanisch wurden.

Dieser Versuch wurde mehrfach wiederholt und ergab immer dasselbe Resultat.

Wenn aber W die Thätigkeit der Hemmungsnerven im Herzen lähmt, so muss es auch analog dem Atropin sich antagonistisch zu der Wirkung des Muscarin, des giftigen Alkaloids des Fliegenpilzes, verhalten, welches durch Erregung jener Nerven das Herz zum diastolischen Stillstand bringt. Um dieses zu constatiren, wurde bei mehreren Controllthieren diejenige Dosis Muscarin*) ausfindig gemacht, welche im Stande war, das Herz eines mittelgrossen Frosches binnen 5 Minuten zum Stillstand in der Diastole zu bringen; es genügte eine halbe Pravaz'sche Spritze einer sehr verdünnten Lösung.

VII.

Zwei ungefähr gleich grosse Ranae esculentae; der Frosch No. I. bekam nur Muscarin, der Frosch No. II. bekam Muscarin und W.

---

*) Das pharmakologische Institut verdankte das Präparat dem Herrn Prof. Schmiedeberg in Strassburg. — Eine Angabe über die absolute Stärke obiger Lösung ist aus zufälligen Gründen nicht möglich, für die Sache selbst aber auch nicht erforderlich.

Digitized by Google

No. I.		No. II.	
Das Herz schlägt 40 Mal in 1 Min.		Das Herz schlägt 40 Mal in 1 Min.	
10_{10}	Injection von 0,3 Muscarinlösung in den linken Oberschenkel.	10_{10}	Injection von 0,3 Muscarinlösung in den linken und Injection von 0,0066 W in den rechten Oberschenkel.
10_{20}	32 Herzcontractionen.	10_{20}	40 Herzcontractionen.
10_{23}	Injection von 0,2 Muscarinlösung.	10_{23}	Injection von 0,2 Muscarin und 0,0044 W in die entsprechen-Schenkel.
10_{30}	28 Herzcontractionen, wobei sich aber nur der Ventrikel contrahirt, die Vorhöfe stehen in Diastole still.	10_{30}	36 Herzcontractionen.
10_{35}	23 Ventrikelcontractionen.	10_{35}	36 „
10_{43}	12 „	10_{43}	36 „
10_{45}	16 „	10_{45}	32 „
10_{55}	Injection wie 10_{23}.	10_{55}	Injection wie 10_{23}.
		11_{0}	32 Herzcontractionen.
11_{5}	Vollständiger Herzstillstand in Diastole, der um 12 Uhr noch anhielt.	11_{5}	28 „
		Das Herz macht um 12 Uhr noch wie früher 28 Contractionen in 1 Minute.	

Nachmittags 4_{30} war der mit Muscarin allein behandelte Frosch todt, während der andere noch lebte und 40 Herzcontractionen pro Minute zeigte. Es wurden nun dem letzteren in Intervallen von 10 Minuten grössere Dosen Muscarin beigebracht, welche aber ebensowenig wie die Reizung des Venensinus mit den stärksten Inductionsströmen das Herz zum Stillstand brachten.

VIII.

Kleine Rana esculenta; das blossgelegte Herz macht 52 Contractionen in 1 Minute.

4_{5} Injection von 0,5 Muscarinlösung.
4_{6} Stillstand des Herzens in vollster Diastole.
4_{12} Aufträufeln einer 0,7 proc. Kochsalzlösung, sowie Anblasen des Herzens und Betupfen mit einem Glasstabe lösen keine Contraction aus.
4_{15} Sofort bei Aufträufeln von W-Lösung contrahirt sich das Herz etwas.
4_{17} Es folgen die ersten rhythmischen Contractionen, anfangs spärlich, aber immer rascher aufeinander.
4_{20} 40 kräftige Herzschläge, wobei Vorhöfe und Ventrikel sich contrahiren.
4_{30} Ebenso.

Digitized by Google

5_0 24 schwache Herzschläge, wobei sich fast nur der Ventrikel contrahirt.
5_{10} Ebenso.
5_{30} „
6_0 32 ziemlich kräftige Herzschläge, wobei Vorhöfe und Ventrikel sich contrahiren.

Wir haben also in dem W ein Gift, welches in seiner Einwirkung auf das Herz gerade wie das Atropin, Hyoscyamin, Calabarin, Aconitin, Delphinin und Veratrin*) in vollkommenem Antagonismus zum Muscarin steht, indem es durch Herabsetzung der Erregbarkeit der Hemmungsapparate im Herzen des Frosches die durch Muscarin gesetzte Reizung dieser Organe compensirt und so den diastolischen Herzstillstand, der unausbleiblich nach Muscarinvergiftung erfolgt, hindert oder hinwegräumt. Eine weitere Vergiftung mit Muscarin hat ebensowenig Erfolg, als die Einwirkung des elektrischen Stromes auf den Venensinus eines mit W vergifteten Herzens.

Reizungsversuche mit dem präparirten Vagus selbst waren bei Fröschen nicht auszuführen. Unsere grossen (Berliner) Exemplare zeigten sich zu indolent, sobald der Vagus frei lag, und die einheimischen frischen Thiere waren für die Präparation zu klein. Dagegen gelangen sie gut in Versuchen am Warmblütter.

IX.

Gut genährtes Kaninchen von 1270 Grm. — Der rechtsseitige Vagus wird so weit frei präparirt, dass er ohne Durchschneidung bequem auf den Elektroden schwebend gereizt werden kann. Wir führten die Durchschneidung nicht gleich aus, weil nicht vorauszusehen war, wie lange das Gift gebrauchte, um eine volle Wirkung auszuüben, und weil anderseits die Reizung auch im intacten Zustande ein ganz klares Resultat gab.

11_{30} Zahl der Pulsationen — mit dem Stethoskop gezählt — 60 in 15 Secunden. Bei Reizung mit 200 Mm. Abstand der Rollen etwas Verlangsamung, bei 150 Abstand 35 in 15 Secunden, bei 120 sofortiger Stillstand.
11_{35} Injection von 0,2 W subcutan am Halse.
11_{45} Auf Reizung des Vagus bei 100 Mm. Rollenabstand noch vollkommener Herzstillstand.
11_{50} Injection von 0,1 W subcutan.
11_{55} Auf Reizung des Vagus wie vorher Herzstillstand.
12_5 Auf Reizung des Vagus bei 100 Mm. Rollenabstand erfolgt nicht mehr Stillstand des Herzens; dasselbe macht während der Reizung 18 Contractionen in $^1/_4$ Minute.

*) Vgl. Böhm, Studien über Herzgifte. 1871.

Digitized by Google

12_{20} Auf Reizung des Vagus in der früheren Weise erfolgen 24 Contractionen in 1/4 Minute.

12_{30} Das Herz schlägt 65 Mal in 1/4 Minute. Reizung des Vagus hat denselben Effect wie vorher, selbst bei vollkommen übereinandergeschobenen Rollen blieb die Frequenz der Herzschläge während der Reizung 24 in 1/4 Minute.

12_{50} Der Vagus wird durchschnitten. Reizung des peripheren Endes verursacht bei übereinander geschobenen Rollen noch 24 Pulse in 15 Secunden.'

Bei einer jungen Katze ergab subcutane Injection von 0,24 W binnen 30 Minuten die nämliche Einwirkung auf den Vagus wie bei dem Pflanzenfresser.

Zum Vergleich wurde einem andern Kaninchen 0,35 oxalsaures Aethylamin injicirt. Noch nach 3 Stunden 5 Minuten war der Vagus so reizbar wie zu Anfang. Der Nerv war undurchschnitten geblieben. Das Thier wurde zuerst in Intervallen von 10 Minuten 1 1/4 Stunde lang geprüft, dann losgebunden und am Ende wieder fixirt. Das Allgemeinbefinden des Thieres zeigte etwas deutlich Auffallendes nicht.

Bei der grossen Aehnlichkeit der Wirkung des W auf den Herzvagus mit der des Atropin musste man auch an eine mydriatische Thätigkeit derselben denken. Directe Einträuflungen jedoch des W in das Auge von Katzen und Kaninchen liessen keine Spur davon erkennen.

Da wir aber sahen, dass die atropinähnliche Wirkung des W unzweifelhaft eine quantitativ geringere ist, so konnte dies negative Resultat möglicherweise von der Menge abhängig sein. Wir machten deshalb eine fast concentrirte Lösung des W, aber auch sie gab, direct in das äussere Auge gebracht, keine Spur von Pupillenerweiterung.

Was schliesslich die Ausscheidung des Alkaloids durch den Harn angeht, so wurde der eines Kaninchens gesammelt, das 0,5 W auf einmal subcutan erhalten hatte. Nach Versetzen mit Aetznatron bis zur stark basischen Reaction wurde er mit Chloroform ausgeschüttelt, das Chloroform wiederum mit Salzsäure und letztere auf dem Wasserbade verdunstet. Der bleibende Rückstand wurde mit absolutem Alkohol ausgezogen und wieder verdunstet. Es blieb so eine geringe Menge eines organischen Salzes zurück, das beim Uebergiessen mit Natronlauge schwach, aber deutlich den Geruch des Chloroxaläthylins entwickelte, so dass das Vorhandensein von Chloroxaläthylin im Harn mit Sicherheit angenommen werden konnte.

Digitized by Google

Das betreffende Kaninchen starb 36 Stunden nach der Injection. Der in der letzten Zeit vor dem Tode gelassene Harn war stark eiweisshaltig und blutig gefärbt. Bei der Section fand sich wieder beträchtliche Hyperämie der Nieren und in der Blase ein Geschwür, welches fast ein Drittel der ganzen Blasenschleimhaut umfasste. Einstweilen war nicht zu entscheiden, ob diese starke örtliche Reizung dem Alkaloid oder einem Derivat desselben angehörte.

Weiter wurden die Versuche bis jetzt nicht ausgedehnt. Sie ergaben zur Genüge, dass dem W toxikologisch die Eigenschaften mancher Pflanzenbasen zukommen. Dies nicht nur allgemein, insofern es einen rasch narkotisirenden Einfluss auf die Nervensubstanz des Frosches ausübt, sondern auch speciell, insofern es der Atropingruppe in Bezug auf die Herabsetzung der Erregbarkeit der cardialen Hemmungsapparate enge sich anschliesst.

Das Chloroxaläthylin ist meines Wissens die erste synthetisch dargestellte Substanz, welche diese interessante Parallele zeigt.

Mehrfach stimmt es mit zwei Derivaten der einander nahe verwandten Alkaloide Atropin und Hyoscyamin überein. Es sind das Hyoscin ($C_8H_{13}N$) und das Tropin ($C_8H_{15}NO$), die durch Kochen mit Baryt aus jenen gewonnen werden: Preyer und Hellmann haben dieselben toxikologisch untersucht*) und sagen von ersterem: „Hyoscyamin lähmt die Vagusendigungen des Herzens beim Kaninchen, verlangsamt die Athmung bei Fröschen und hebt sie endlich auf.“ Aehnlich das Tropin.

Beide lassen, wie das W, die Pupille unerweitert.

Uebereinstimmung zeigen sie mit ihm auch in den nöthigen Gaben. Dort wie hier müssen dieselben viel grösser sein als beim Hyoscyamin und Atropin. Unähnlich sind die genannten Derivate dem W gemäss den Jenenser Untersuchungen darin, dass sie die Reflexerregbarkeit nicht beeinflussen, was beim W so ausgeprägt hervortritt.

Wallach hat ausser dem Chloroxaläthylin das entsprechende Methylin dargestellt. Ueberhaupt werden nach ihm neue Basen von der allgemeinen Formel $C_nH_{2n-3}ClN_2$ in der Oxalsäurereihe sich

*) Beiträge zur Kenntniss der physiol. Wirkungen des Hyoscyamins und der Spaltungsproducte hiervon und vom Atropin. Inaug.-Diss. Jena 1870.

Digitized by Google

beliebig gewinnen lassen.*) Diese Thatsache, sowie das merkwürdige Verhalten des ersten Productes der neuen homologen Reihe versprechen in Zukunft auch für die wissenschaftliche Toxikologie weitere Ausbeute und motiviren vorliegende Mittheilung.

Bonn, 1. August 1875.

*) Ber. d. deutschen chem. Ges. in Berlin. 1874. S. 1784.

Digitized by Google

XVI.

Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut der Universität Dorpat.

9.

Ueber paradoxe Vaguswirkungen bei curarisirten Thieren; Beiträge zur Kenntniss der Physiologie der Herznerven und der Pharmakologie des Curare.

Von

Professor Dr. R. Boehm.

Bei den zahlreichen Blutdruckversuchen an curarisirten Thieren, die ich im Laufe der letzten Jahre anstellte, hatte ich häufig Gelegenheit, zu beobachten, dass die Wirkung peripherer Reizung des Nervus vagus am Halse während der Curarevergiftung sehr auffallend variirt. Am häufigsten sah ich bei Katzen auf die Reizung des Nerven mit mittelstarken Strömen anstatt der allbekannten normalen Wirkung eine jähe Steigerung des Blutdrucks eintreten.

Bei der tagtäglichen Anwendung des Curare zu physiologischen Versuchen und der ziemlich verbreiteten Meinung, dass dieses Gift die Nervenapparate des Herzens in ihrer Thätigkeit nicht wesentlich alterire, schien es mir doppelt geboten, genauere Untersuchungen über den Einfluss des Curare auf die Herznerven anzustellen.

Ich vermuthete anfangs, dass die verschiedenen Sorten, welche vom Curare heut zu Tage im Handel vorkommen, von wesentlich verschiedener Wirkung seien und verschaffte mir daher zunächst eine Reihe verschiedener Präparate zur vergleichenden Untersuchung.

Dr. H. Nussbaum, in Gemeinschaft mit welchem ich auch die accelerirenden Nerven des Katzenherzens untersucht hatte, hat mir auch bei der Anstellung mehrerer auf die Wirkung dieser Curaresorten und des Curare überhaupt bezüglichen Versuche assistirt, und die wichtigsten Resultate derselben bereits in seiner Inaugural-Dissertation „Beiträge zur Kenntniss der Anatomie und Physiologie der

Digitized by Google

Herznerven und der physiologischen Wirkungen des Curare" veröffentlicht. Nachdem ich die Versuche noch nach mehreren Richtungen hin vervollständigt und vermehrt habe, theile ich ihre Ergebnisse hiermit einem grösseren Leserkreise mit.

Cl. Bernard, der bekanntlich die ersten Versuche über die Wirkungen des amerikanischen Pfeilgiftes angestellt hat, constatirte auch schon vor 20 Jahren, dass durch Curare die hemmende Wirkung des elektrisch gereizten Nervus vagus auf die Herzbewegungen aufgehoben werden kann.*) Ein gleiches Resultat erzielten kurz darauf Kölliker**) und Heidenhain.***) Es konnte indessen bei der häufigen Verwendung des Giftes der späteren Beobachtung nicht entgehen, dass diese Wirkung des Curare auf den N. vagus nicht ausnahmslos bei allen Versuchen zur Beobachtung kommt. v. Bezold machte schon 1858 darauf aufmerksam, dass die Erregbarkeit der Vagusfasern viel später als die der übrigen motorischen Nerven durch Curare vernichtet wird, also in einem gewissen Stadium der Curarewirkung noch erhalten sein muss. In einem späteren Artikel sagt v. Bezold†) ausdrücklich, dass es von der Grösse der Giftdosis abhänge, ob Curare die Endigungen des Hemmungsvagus lähme oder nicht. Bidder††), der einige Jahre später seine Aufmerksamkeit dem gleichen Gegenstande zuwandte, hat im Wesentlichen den v. Bezold'schen Befund, bezüglich des Herzvagus, nur bestätigt. Die Beobachtungen anderer Autoren, welche im Widerspruch zu Bernard, Kölliker u. A. die Erregbarkeit der Hemmungsnerven während der Curarevergiftung persistiren sahen (Vulpian, Meissner) hatten somit nichts Auffallendes mehr; sie hatten offenbar die Wirkungen des Giftes nur in einem früheren Stadium oder in geringerem Intensitätsgrade beobachtet, als ihre Vorgänger.

Im Jahre 1860 theilte W. Wundt in einem Vortrage über „den Einfluss des Curaregiftes auf Nerven und Muskeln"†††) die Resultate einer in Gemeinschaft mit Schelske ausgeführten Versuchsreihe mit. Er constatirte unter Anderem, dass die Einwirkung des Nervus vagus auf die Herzbewegung in Folge der

*) Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses. XXV. leçon. p. 369 ff.

**) Virchow's Arch. X.

***) Cit. bei Hermann, experim. Toxikologie. S. 300.

†) Untersuchungen über die Innervation des Herzens. 1863. II. 281.

††) Arch. f. Anatom. u. Physiologie. 1865. S. 337.

†††) Verhandlungen des naturhistorisch-medicinischen Vereins zu Heidelberg. Vortrag vom 6. Jan. 1860. Referat in den Heidelberger Jahrbüchern der Literatur. 1860. No. 11. S. 172.

Digitized by Google

Curarewirkung nicht aufhört. „Sie erhält vielmehr einen dem normalen gerade entgegengesetzten Einfluss: tetanische Reizung des Vagus bewirkt nämlich eine Beschleunigung des Herzschlages, die mit dem Wachsen der Reizung zunimmt."

Dieser interessante Befund, der meines Wissens nur in jenem oben citirten Referat ohne nähere Angabe der Versuchsthiere und sonstiger Versuchsdetails publicirt wurde, ist seither wenig beachtet worden, und auch Nussbaum hat in seiner Dissertation davon nicht Notiz genommen, als er die analogen Resultate unserer eigenen Versuche mittheilte, da mir selbst zur Zeit, als mir N. seine Arbeit zur Durchsicht übergab, die Wundt'sche Mittheilung noch unbekannt war.

Traube hat bei seinen Untersuchungen über die Wirkungen des Curare das Verhalten des Nervus vagus gegen elektrische Reize nicht berücksichtigt. v. Bezold aber stellt seine Resultate in folgende Sätze zusammen, die hier wörtlich folgen, weil sie vollständig den gegenwärtigen Stand unserer Kenntnisse über die Curarewirkung wiedergeben.

1. Das Pfeilgift lässt in sehr geringen Gaben, welche übrigens zur Lähmung der willkürlichen Muskeln hinreichen, sowohl die Leistungsfähigkeit der Herznerven, als den Erregungszustand ihrer Centralorgane nahezu unverändert.

2. In grösseren Gaben erhöht es die Thätigkeit sowohl des excitirenden Herznervencentrums im Gehirn, als auch, wenn auch in geringerem Grade, die Thätigkeit der im Herzen liegenden motorischen Centralorgane.

3. In noch grösseren Gaben äussert es eine lähmende Einwirkung auf sämmtliche Herznerven. Es erhöht zunächst den Leitungswiderstand, den der N. vagus der Erregung entgegensetzt, und lähmt so den Nervus vagus. Es lähmt in derselben Weise bei stärkerer Dosis die excitirenden Herznerven. Es lähmt endlich in stärkerer Concentration die im Herzen selbst liegenden motorischen Nerven. Auch v. Bezold war die oben angeführte Beobachtung Wundt's offenbar entgangen.

Veränderungen in den Functionen des Halsvagus durch die Wirkung von Giften sind seit dem Aufblühen der experimentellen Toxikologie in grosser Anzahl constatirt worden; denn fast jeder Autor, der ein neues Gift untersucht, hält es für seine Aufgabe, auch das Verhalten des Nervus vagus während der Vergiftung sorgfältig zu prüfen. Man hat so vor Allem eine Reihe von Giften kennen

Digitized by Google

gelernt, welche die Erregbarkeit des genannten Nerven für elektrische Ströme aufheben; andere fand man, die den entgegengesetzten Effect äusserten, indem sie den Herzvagus in erhöhte Erregung versetzten. In allen diesen Fällen hatte man es nur mit einer Vermehrung oder Verminderung der normalen Functionen des Nerven zu thun, wie man sie ausser durch Gifte auch durch andere Agentien (z. B. Wärme) herbeizuführen im Stande ist.

Beinahe 10 Jahre nach Wundt's wenig beachteter und von ihm selbst nicht weiter verfolgter Beobachtung hat zuerst Schmiedeberg*) am Froschherzen bei Nicotinvergiftung eine paradoxe Wirkung der Vagusreizung gesehen: er fand, dass die Schlagfolge des Herzens in einem bestimmten Stadium der Vergiftung durch peripher gerichtete Vagusreizung gesteigert wird. Es schien ihm die einfachste Erklärung dieser Thatsache durch die Annahme geboten zu werden, dass im Vagus der Frösche neben verlangsamenden auch beschleunigende Fasern verlaufen. Die Wirkung der letzteren bei der Reizung des Nerven kommt aber erst dann zur Geltung, wenn die hemmenden Fasern durch das Nicotin ihre Erregbarkeit verloren haben. Bei Säugethieren war, abgesehen von Wundt's Befund, niemals etwas Aehnliches beobachtet worden. Die Beschleunigung des Pulses und Steigerung des Blutdruckes, welche man auch bei unvergifteten Thieren häufig an die normale Vaguswirkung sich unmittelbar anschliessen sieht, und die man immerhin auch dahin deuten könnte, dass neben den hemmenden im Vagus auch anderswirkende Fasern verlaufen, die bei einer Erregung des gemeinsamen Stammes erst nach dem Abklingen der Wirkung der mächtiger wirkenden hemmenden Fasern zur Geltung kommen können — war früher nie in diesem Sinne aufgefasst worden. Ludwig erklärt sich vielmehr dieses Phänomen, indem er sagt: „es wird die bewegende Kraft durch oder wenigstens während der Einwirkung des N. vagus in Spannung versetzt; dies geht ohne allen Zweifel daraus hervor, dass nach Beendigung der Vagusreizung eine um so intensivere Bewegung hervorbricht."

Im Jahre 1869 theilte Rutherford**) mit, dass er bei mit Atropin vergifteten Thieren auf periphere Vagusreizung Pulsbeschleunigung habe erfolgen sehen. Er gedenkt zwar angesichts dieser und der von Wundt publicirten Beobachtung auch der Mög-

*) C. Ludwig, Arbeiten. Jahrg. 1870. Ueber einige Giftwirkungen am Froschherzen.

**) Journal of Anatomy and Physiology by Humphry and Turner. Vol. III. 2. pag. 402.

Digitized by Google

lichkeit des Vorhandenseins „motorischer" und hemmender Fasern im Vagus, hält aber doch eine andere Erklärung jener paradoxen Vaguswirkung für nothwendig. Bei einem Kaninchen durchtrennte er rechts den Ramus cardiacus inferior des Vagus (in der Brusthöhle?), links den Vagus am Halse und reizte nun, nachdem der rechte Vagus nochmals oben am Halse durchschnitten worden war, sein peripheres Ende. Der Effect bestand wiederum in Beschleunigung des Herzschlages, gleichzeitig aber beobachtete er sehr lebhafte Bewegungen der Musculatur des Kehlkopfes, Oesophagus, Magens und der Därme trotz sorgfältigst isolirter Reizung. Die letzteren Bewegungen könnten, so meint Rutherford — im centralen Nervensystem reflectorisch die motorischen (beschleunigenden?) Herznerven anregen und so die beobachtete Pulsbeschleunigung bewirken.

Andere Autoren, und auch ich selbst, haben trotz mehrfacher Versuche bis jetzt bei atropinisirten Thieren niemals Pulsbeschleunigung als Wirkung peripherer Vagusreizung beobachtet. Dagegen konnte ich beim Studium der physiologischen Wirkungen des Aconitins mehrfach paradoxe Vaguswirkungen constatiren. Bei Versuchen an Fröschen war es mir gelungen, das in dauernder Diastole stillstehende Herz durch Vagusreizung vorübergehend wieder in Bewegung zu setzen, wenn ich die Thiere vor der Aconitingabe mit einer kleinen Dosis Nicotin vergiftet hatte.*) Auch bei Hunden und Kaninchen sahen ich und Wartmann während der Aconitinvergiftung sehr auffallende Abweichungen in der Wirkung der Vagusreizung.**) Bald erfolgt auf dieselbe eine jähe Steigerung des Blutdruckes mit Verlangsamung des Pulses, bald eine bedeutende Acceleration der Schlagfolge des Herzens mit geringeren negativen Schwankungen des arteriellen Seitendruckes. Ich verzichtete damals auf jeden Versuch einer Erklärung dieser Beobachtungen und wies nur auf die von Schmiedeberg und Rutherford erhaltenen analogen Befunde hin.

In jüngster Zeit hat auch Rossbach***) eine paradoxe Vaguswirkung an atropinisirten Thieren beobachtet, darin bestehend, dass die periphere Reizung des Nerven eine bedeutende Drucksteigerung im arteriellen System hervorrief. Er bemerkt ausdrücklich, dass dies sowohl bei curarisirten als bei nichtcurarisirten Thieren der Fall gewesen sei und liefert den Nachweis, dass hier vasomotorische (gefäss-contrahirende) Fasern betheiligt sind, welche sich auf

*) Studien über Herzgifte. 1871.

**) Verhandl. d. physik.-medic. Gesellsch. in Würzburg. 1872.

***) Pflüger's Arch. X. 8. 9.

Digitized by Google

der Bahn des Bauchvagus zu den Gefässen der Unterleibsorgane, namentlich des Magens und Darmkanals begeben; denn die Blutdrucksteigerung erfolgt niemals, wenn vorher der Bauchvagus durchschnitten worden ist.

Durch die im Nachstehenden mitzutheilenden Versuchsergebnisse glaube ich einen neuen, nicht werthlosen Beitrag zur Lehre von den durch Gifte hervorgerufenen paradoxen Vaguswirkungen zu liefern. Es wird gezeigt werden, dass man in der Curarevergiftung allein alle die im Vorhergehenden erwähnten Abweichungen von der normalen Vaguswirkung beobachten kann und bis zu einem gewissen Grade die Bedingungen beobachtet, unter welchen die eine oder die andere Modification zum Vorschein kommt.

Die Schlüsse, zu denen diese Befunde berechtigen, werden am Ende dieser Abhandlung besprochen werden.

Ehe wir uns den eigentlichen Versuchsergebnissen zuwenden, sind einige Bemerkungen über die Eigenschaften verschiedener Curaresorten vorauszuschicken. Ein besonders erschwerender Umstand bei allen Untersuchungen über die Wirkungen des Curare ist die wechselnde Beschaffenheit des Giftes, die von vorneherein fast alle Dosenangaben illusorisch macht. Dennoch ist man gezwungen, immer noch die rohen Pfeilgifte zu verwenden, da die mangelhafte Kenntniss des Curarin und seiner Darstellungsmethoden immer noch nicht eine ausgedehntere Anwendung des Alkaloides ermöglichen. Vor Allem sind die verschiedenen Handelssorten des Curare der Intensität ihrer Wirkung nach verschieden, und da es in physiologischen Laboratorien so ziemlich allgemein als Regel gilt, dass man ohne Rücksicht auf die Sorte etc., zur Vergiftung eines der gewöhnlichen Versuchssäugethiere 1—2 C.-C. einer 1proc. wässrigen Lösung, also 0,01 — 0,02 Grm. benöthigt, so kann es, wie ich aus eigener Erfahrung weiss, vorkommen, dass man bei einer ganzen Versuchsreihe mit einer Sorte Curare an allen Thieren unerregbare Vagi vorfindet, während man bei Anwendung eines anderen Präparates nach Vergiftung mit derselben Dosis stets einen normal wirkenden Vagus antrifft. Da nun, wie oben erwähnt, die vaguslähmende Curarewirkung erst nach höheren Giftdosen erfolgt, so erhellt schon aus der Thatsache, dass die gleichen Gewichtsmengen verschiedener Handelssorten den Vagus bald intact lassen, bald lähmen, dass in ihnen der eigentlich wirksame Stoff in sehr verschiedener Concentration enthalten sein muss. Es gibt Curaresorten, von denen man 0,1 Grm. und darüber in die Venen eines Thieres einspritzen muss, ehe man an dem Punkte anlangt, wo der Vagus seine Wirkung

Digitized by Google

versagt. Da nun die Wirkung des Giftes auf die willkürlichen Muskeln schon nach sehr viel kleineren Dosen in voller Stärke eintritt, und deshalb auch durch eine relativ kleine Menge eines unwirksamen Präparates erzielt werden kann, während bei den wirksamen Sorten eine ganz geringe Dosensteigerung bereits den Vagus lahmlegt, so ist es nicht schwer, den Grund einzusehen, warum früher eine Anzahl von Autoren, darunter besonders Bidder, die specifische Wirkung des Curare auf den Vagus stark anzweifelten, während v. Bezold von vorneherein das richtige Verhalten erkannte.

Was die gegenwärtig im Handel befindlichen Curaresorten betrifft, so weichen sie schon in ihrem äusseren Aussehen wesentlich von einander ab. Unter 12 Präparaten, die ich mir allmählich von den verschiedenen grösseren deutschen Droguerien verschaffte, und unter denen wohl kaum eine der gegenwärtig verbreiteteren Sorten fehlen dürfte, konnte ich namentlich viererlei äusserlich verschiedene Modificationen unterscheiden.

Ein ungemein wirksames, älteres Curare erhielt ich aus der bekannten Simon'schen Apotheke in Berlin. Es ist luftrocken, grobkörnig, dunkel chokoladenbraun und lässt sich leicht pulvern, ohne dass dadurch die Farbe viel heller wird. In kaltem Wasser löst es sich unvollständig, dagegen fast ohne Rückstand in Wasser von 70—80° C. zu einer leicht filtrirbaren hellbraunen stark sauer reagirenden Flüssigkeit. Die anfangs wasserhelle filtrirte Lösung wird, wie die meisten Pfeilgiftlösungen, nach einiger Zeit trübe und undurchsichtig und setzt grössere Flocken ab.

Eine zweite Curaresorte, die ich aus einer Droguerie in Frankfurt bezog, und die wahrscheinlich von Merck in Darmstadt stammte, besteht aus schmutziggrauen, trockenen, harten Stücken, die sich nur sehr schwer in kaltem, leichter in heissem Wasser zu einer auffallend hellgelben opalisirenden Flüssigkeit lösen und stets eine beträchtliche Menge ungelösten Rückstandes hinterlassen. Diese Sorte ist von auffallend geringer Wirksamkeit.

Ein anderes wirksameres Curare bezog ich aus Darmstadt durch F. Schäfer von C. Merck in Form einer schwarzen, etwas klebrigen Masse von der Consistenz und dem Aussehen des Lakritzensaftes, in allen Stücken übereinstimmend mit einem aus Paris bezogenen Präparate, welches sich in Originalverpackung in einem kleinen runden Thontöpfchen befand. Dieses Curare löst sich leicht in Wasser, gibt aber eine sehr stark braun gefärbte Lösung.

Endlich besitze ich noch ein Präparat von Brückner und Lampe in Leipzig, das aus grossen dunkelbraunen, auf dem Bruch

Digitized by Google

und in Pulverform rostbraunen Stücken besteht und sich in kaltem Wasser ziemlich langsam auflöst. Die Wirksamkeit dieser Sorte ist eine sehr intensive; 0,01 Grm. davon genügen meistens um bei Hunden und Katzen den Vagus total zu lähmen.

Ich muss indessen noch hinzufügen, dass sogar die verschiedenen Stücke eines und desselben Präparates zuweilen von verschieden intensiver Wirkung sind, ein Umstand, der vielleicht auf eine mangelhafte Verarbeitung und Mischung der bekanntlich aus zahlreichen Ingredienzien bestehenden Pfeilgiftmasse von Seiten der Indianer zurückzuführen ist.

Unter die vier oben beschriebenen Sorten lassen sich alle anderen mir bekannten Curaresorten subsummiren. Doch wäre es offenbar falsch, lediglich aus diesen äusseren Merkmalen auf die Wirksamkeit schliessen zu wollen. Nach meinen bisherigen Erfahrungen an Säugethieren rangiren die genannten Sorten ihrer Wirksamkeit nach in folgender Ordnung:

1. Curare von Brückner, Lampe u. Co.
2. Curare von Simon in Berlin,
3. Merck'sches und Pariser Curare von der Consistenz des Lakritzensaftes,
4. graues, trockenes Curare von Merck.

Eine genauere quantitative Bestimmung der Handelssorten nach ihrem Gehalt an Curarin und sonstigen Bestandtheilen ist bei der Unsicherheit und Unbeständigkeit der Bezugsquellen, aus welchen das Gift nach Europa gelangt, und dem hohen Preis desselben kaum auszuführen. Es wird auch zu physiologischen und pharmakologischen Zwecken genügen, wenn man sich von der Wirksamkeit und Löslichkeit jedes neu erhaltenen Präparates durch einige Vorversuche an Säugethieren vergewissert. Froschversuche geben in diesem Falle wenig Aufschluss, da diese Thiere bekanntlich schon auf minimale Curaredosen sehr lebhaft reagiren.

Ich füge noch hinzu, dass ich es sehr zweckmässig fand, das Curare immer in heissem Wasser von 70—80° C. zu lösen und die Lösung noch heiss zu filtriren. So erhält man von ein und derselben Sorte wenigstens annähernd gleich stark wirkende und gleich concentrirte Lösungen, die auch so klar sind, dass man sie ohne alle Bedenken in die Venen einspritzen kann. In der Kälte bereitete Lösungen filtriren viel langsamer und ihre Concentration hängt unter Anderem wesentlich davon ab, wie lange man das Gift mit dem Wasser in Berührung gelassen; noch nach stundenlanger Einwirkung lösen sich noch erhebliche Mengen, und man wird daher, wenn man

Digitized by Google

sich filtrirte Lösungen rasch in der Kälte darstellt, stets einen erheblichen Theil des kostspieligen Stoffes verlieren.

Trotz der bedeutenden quantitativen Schwankungen in der Wirksamkeit der verschiedenen Curaresorten scheinen sie doch alle nur ein und dasselbe wirksame Princip zu enthalten; denn es lässt sich bei genauerer Prüfung keine qualitative Verschiedenheit in ihren Wirkungen constatiren.

Die Mehrzahl der im Nachstehenden mitgetheilten Versuche sind an Katzen, einige auch an Hunden angestellt. Die Anzahl sämmtlicher ausgeführten Versuche beträgt 20.

Wir können zunächst, die früheren Beobachtungen von Bernard, Kölliker, Heidenhain und v. Bezold bestätigend, den Satz aufstellen, dass alle von uns geprüften Curaresorten in gewissen Dosen in das circulirende Blut der Thiere eingespritzt, die hemmende Wirkung des gereizten Nervus vagus auf die Herzbewegungen aufheben, ohne dass die Reizung sonst eine sichtbare Veränderung in der Blutdruck-Pulscurve hervorriefe. Es wurde oben schon erwähnt, dass gerade bezüglich dieser Wirkung die Handelssorten sehr erheblich differiren. Bei Katzen genügen von den wirksamen Präparaten 0,01—0,05, von den schwächeren 0,05—0,1, um dieselbe hervorzurufen. Für Kaninchen und Hunde sind bisweilen etwas grössere Mengen erforderlich.

Die Erregbarkeit der Vagusenden erlischt in Folge der Curarewirkung nicht mit einem Schlage vollkommen, sondern verliert sich allmählich, schneller oder langsamer, je nach Maassgabe der Dose. Sehr kleine Dosen schwächen nur die hemmende Wirkung. Man sieht dann zunächst die Herzstillstände ausbleiben und eine immer geringere Verlangsamung der Schlagfolge des Herzens auf die Reizung des Nerven folgen. Ebenso vermindert sich allmählich die Wirkung der Reizung auf den Blutdruck, nur nimmt die letztere schneller ab als die pulsverlangsamende Wirkung des Vagus, so dass man zuletzt in einem Stadium anlangt, wo die Vagusreizung auch mit starken elektrischen Strömen nur eine Verlangsamung der Pulse ohne Verminderung des Blutdruckes hervorruft; es genügt aber dann $^1/_2$ oder $^1/_4$ Ctgrm. Curare, um die völlige Lähmung der hemmenden Vagusfasern herbeizuführen.

Spritzt man von vorneherein eine grössere Curaredose (0,02 und darüber) ein und prüft den Vagus nicht unmittelbar, sondern erst einige Minuten nach der Injection des Giftes, dann kann es sich wohl so fügen, dass man ihn von vorneherein ganz unerregbar gegen

Digitized by Google

den elektrischen Reiz vorfindet. Häufiger aber sieht man in solchen Fällen eine jähe bedeutende Steigerung des Blutdruckes der elektrischen Reizung des peripheren Vagusendes folgen. Die Pulsfrequenz kann dabei vermehrt, vermindert oder unverändert sein. Am häufigsten concurriren Pulsverlangsamung und Drucksteigerung, wie ich sie auch bei Hunden in der Aconitinvergiftung fand. Rossbach sah bei atropinisirten Thieren in der Regel unveränderte Pulsfrequenz, niemals eine Beschleunigung. In der Curarevergiftung kommt, wenn auch seltener, so doch unstreitig auch der letztere Fall zur Beobachtung (vgl. Versuch I. Reizung 19 u. 21). Der Zustand, in welchem sich hierbei der Vagus befindet, ist aber offenbar ein sehr vorübergehender; denn nachdem man höchstens 3—4 Mal hintereinander durch Reizung des Vagus den genannten Effect erzielt hat, gelangt man in ein Stadium, wo die Pulsfrequenz während der Drucksteigerung entweder unverändert oder verlangsamt erscheint. — Meiner Meinung nach handelt es sich bei diesen Veränderungen lediglich um das Schwinden der Curarewirkung, wie dies unten noch ausführlicher dargethan wird. Hier sei nur noch erwähnt, dass man in dem Falle, wo Beschleunigung des Pulses und Drucksteigerung zusammenfallen, ein höheres Stadium der Curarevergiftung, also ein vollkommener vergiftetes Thier vor sich hat, als in dem anderen Falle, wo die Drucksteigerung mit retardirten Pulsschlägen einhergeht. Im letzteren Falle nähert sich der Vagus bereits seinem normalen Verhalten.

Die Blutdrucksteigerung erfolgt, wie bereits erwähnt, ausnahmslos in sehr steil ansteigender und etwas weniger steil abfallender Curve. Sie erreicht innerhalb 2 - 3 Secunden, vom Beginn der Reizung an gerechnet, ihr Maximum, bleibt auf demselben, so lange die Reizung dauert, und schwindet nach dem Sistiren der letzteren innerhalb 15—30 Secunden. Doch kehrt der Blutdruck nicht immer ganz bis auf sein früheres Niveau zurück; er bleibt vielmehr nach solchen Reizungen des Mitteldrucks gar nicht selten auf längere Dauer um 10—15 Mm. Hg. erhöht. Die Pulscurven erscheinen auf der Höhe der Drucksteigerung ausnahmslos tiefer eingeschnitten. Was das Maass der Blutdrucksteigerung betrifft, so beträgt dieselbe durchschnittlich bei Katzen 100 - 160 Mm. Hg. über den normalen Mitteldruck, so dass letzterer nicht selten während der Vagusreizung verdoppelt erscheint. Die Wirkungen nehmen bei öfters wiederholter Reizung anfangs etwas zu; später findet eine rasche Abnahme statt. Wenn es sich nun darum handelt, diese erste Kategorie paradoxer Vaguswirkung, bestehend in bedeutender Blutdrucksteigerung während

Digitized by Google

der Dauer der Reizung zu erklären (wobei wir von den gleichzeitig beobachteten Modificationen der Pulsfrequenz vor der Hand absehen), so kann offenbar nur an die beiden Möglichkeiten gedacht werden, dass durch den Reiz, der den Stamm des Vagus trifft, direct oder reflectorisch arterielle Stromgebiete zur Contraction angeregt werden. Am nächsten lag der Verdacht, dass während der Reizung Stromschleifen durch sensible Nerven gingen, deren Reizung bekanntlich sehr erhebliche vasomotorische Wirkungen hervorruft. Doch auch die grösste Vorsicht bei der Reizung des so leicht zu isolirenden Vagusstammes änderte nichts an dem Effecte der Reizung; auch blieb die Blutdrucksteigerung aus, wenn ich die Elektroden in der Umgebung des Vagus in das Bindegewebe zwischen die Halsmuskeln einsenkte. Es erscheint mir daher am plausibelsten, dass die Blutdrucksteigerung nach Vagusreizung in der Curarevergiftung eben so zu Stande kommt, wie es Rossbach (l. c.) für die Atropinvergiftung jüngst nachgewiesen hat, nämlich durch Erregung vasomotorischer durch den Hals- und Bauchvagus zu den Unterleibsorganen verlaufender Nerven. Ich werde später noch ausführlicher darthun, dass der gleiche Effect bei curarisirten Katzen zuweilen auch durch Reizung des Halssympathicus erzielt wird.

In der Abhandlung über den Nervus accelerator des Katzenherzens*) wurde ausserdem ausgeführt, dass auch die Reizung dieses Nerven in einzelnen Fällen gleichzeitig mit der Pulsbeschleunigung eine bedeutende Blutdrucksteigerung hervorrief, wie es auch Schmiedeberg**) beim Accelerator des Hundes mehrfach beobachtete.

Es scheint somit, dass auf verschiedenen Bahnen gefässverengernde Nerven zu den Unterleibsorganen gelangen.

Wenn so auch die eigentliche Erklärung der Blutdrucksteigerung nach Vagusreizung ziemlich einfach und naheliegend ist, so ist um so schwieriger einzusehen, warum nur in ganz bestimmten Graden und Stadien der Curarevergiftung jene Wirkung der im Vagus verlaufenden Vasomotoren zu Tage tritt. So lange die hemmenden Herzäste des Vagus noch in normaler Erregbarkeit sich befinden, kommt bei Reizung des Vagusstammes nur insofern eine Andeutung einer gleichzeitigen Erregung vasomotorischer Fasern zur Beobachtung, als nach dem Abklingen der Hemmungswirkung der Blutdruck sehr rasch wieder steigt und das vor der Reizung beobachtete Niveau häufig um ein Bedeutendes überschreitet. Die unmittelbar auf die Vagusreizung folgende Blutdrucksteigerung beobachtet man

*) Vgl. dieses Archiv Bd. IV. S. 225 ff.

**) C. Ludwig, Arbeiten a. d. phys. Anst. zu Leipzig. Jahrg. 1872.

Digitized by Google

bei curarisirten Thieren in einem Stadium, wo die hemmenden Fasern entweder vollständig oder theilweise gelähmt sind. Es wurde oben schon erwähnt, dass die Blutdrucksteigerung nach Vagusreizung häufig mit einer auffallenden Pulsverlangsamung einhergeht, und es liegt wohl am nächsten, diese Verlangsamung auf die Action der gereizten, nicht vollständig gelähmten Vagusfasern zurückzuführen. Dafür, dass in der That hierbei hemmende Fasern thätig sind, sprechen auch andere Umstände. Man beobachtet, wie oben erwähnt, jene Coincidenz von Pulsverlangsamung und Drucksteigerung immer dann, wenn die hemmenden Fasern des Vagus mit der durch die rasche Ausscheidung des Curare bedingten Abnahme der Vergiftung allmählich ihre Erregbarkeit wieder erlangen. Es ist dies also gewissermaassen ein intermediäres Stadium, worin hemmende und vasomotorische Fasern im Vagus durch die Reizung gleichzeitig angesprochen werden können. Besonders interessant sind in dieser Beziehung diejenigen Zeitabschnitte, die unmittelbar der Wiederkehr des normalen Verhaltens des Vagus voraufgehen. Da sieht man in der ersten Secunde während der Reizung gewöhnlich einen kurzen Herzstillstand mit erheblichem Sinken des Blutdrucks eintreten; schon in der 2. oder 3. Secunde der Reizung aber bei fortdauernder bedeutender Pulsverlangsamung den Druck rasch um 80—100 Mm. Hg. ansteigen. Einige Reizungen später erfolgt dann gewöhnlich die Pulsverlangsamung ohne Druckniveauschwankung, bis zuletzt das ganz normale Verhalten des Vagus zurückgekehrt ist.

Es gibt also eine Kategorie der paradoxen Vaguswirkung, wo durch Reizung des Stammes die vasomotorischen und hemmenden Fasern zugleich in Action treten und eine Combination von jäher Blutdrucksteigerung und Pulsverlangsamung erzeugen. Dieser Zustand wird am häufigsten während des Schwindens der Curarevergiftung beobachtet, während im Beginne derselben, namentlich dann, wenn man die Vaguslähmung allmählich durch kleine Giftdosen herbeiführt, niemals etwas Derartiges zum Vorschein kommt.

Es wurde oben gesagt, dass die Blutdrucksteigerung im Gefolge der Vagusreizung auch mit unveränderter oder beschleunigter Pulsfrequenz combinirt erscheinen kann. In diesen beiden letzteren Fällen sind dann die hemmenden Fasern des Vagus vollkommen gelähmt. Häufig genug sieht man aber auch bei bereits völlig gelähmten Hemmungsfasern jede Blutdrucksteigerung bei der Vagusreizung ausbleiben.

Es ist somit nicht möglich, feste Beziehungen in dem Verhalten der hemmenden und der vasomotorischen Fasern des Vagus aufzudecken. Die vollständige Lähmung der hemmenden ist keines-

Digitized by Google

wegs erforderlich, um die Wirkung der anderen hervortreten zu lassen; denn man kann sie beide gleichzeitig wirken sehen; andererseits aber kann auch die Thätigkeit der vasomotorischen Fasern trotz völliger Lähmung der hemmenden während und nach der Reizung latent bleiben. Man wird daher zu der Vermuthung gedrängt, dass bei der Curarevergiftung die Erregbarkeit der vasomotorischen Nerven selbst eigenthümlichen Schwankungen unterliegt. Es ist mir zunächst unmöglich, dieser Vermuthung eine präcisere Fassung zu geben, und die Bedingungen näher zu bezeichnen, unter welchen während der Curarevergiftung die im Vagus verlaufenden Gefässnerven durch Reizung angesprochen werden können. Rossbach fand bei seinen Atropinversuchen, dass die Blutdrucksteigerung nach Vagusreizung auch nur bei Vergiftung mit kleinen Dosen (unter 0,008 Grm.) eintrat, während sie bei stärker vergifteten Thieren ausblieb. Bei der Curarevergiftung scheint es nicht auf die Kleinheit der Dosen anzukommen; hier findet man vielmehr die vasomotorischen Vagusfasern erst in bestimmten Stadien des Schwindens der Curarewirkung erregbar. Denken wir uns die Wirkung einer zur Lähmung der Hemmungsfasern eben ausreichenden Curaredosis in zwei grosse Zeiträume getrennt, in deren ersterem der Hemmungsvagus seine Erregbarkeit verliert, während er sie in dem zweiten nach und nach durch allmähliche Ausscheidung des Giftes wieder erlangt, so fallen die Zeitpunkte, in welchen die Vagusreizung den Blutdruck steigert, ausschliesslich in den zweiten Zeitraum, in die Erholungsperiode des Vagus; mit dem Eintreten der vollständigen Erholung der hemmenden Fasern hört auch die Wirkung der vasomotorischen wieder auf.

Injicirt man bei einem Thiere, dessen Hemmungsvagus man durch mehrere kleine oder eine mittlere Curaredose vollständig gelähmt hat, so dass Vagusreizung ohne allen Einfluss auf die Blutdruckpulscurve ist, noch eine oder mehrere kleine Curaredosen, so gelangt man in der Mehrzahl der Fälle in das von Wundt zuerst beobachtete Stadium, wo die Vagusreizung eine Acceleration der Herzbewegungen ergibt. Das nähere Studium dieser Wirkungsphase des Curare bildete die Hauptaufgabe der vorliegenden Arbeit. Wir haben diese pulsbeschleunigende Wirkung des Vagusreizes bei Katzen und Hunden auf das Unzweideutigste constatiren können. Die Ursachen, warum sie in einzelnen Fällen ausbleibt, sind mir dunkel geblieben. Die Aussicht auf das Gelingen eines solchen Versuches ist aber eine um so günstigere, je vorsichtiger man die Curaredosen steigert und mit je kleineren man von vorne-

Digitized by Google

herein den Versuch anfängt. Grosse Dosen von Anfang an gegeben haben uns immer undeutliche Resultate gebracht.

Ein näheres Studium der accelerirenden Wirkung des Vagus in der Curarewirkung befestigte in mir die Ueberzeugung, dass man es entschieden mit accelerirenden Nervenfasern zu thun hat, welche im Vagus verlaufen und nur bei vollständiger Lähmung der hemmenden Fasern dieses Nerven ihre Wirkung unmittelbar äussern können. Die Beschleunigung des Herzschlages, welche man durch Vagusreizung erzielt, stimmt in allen Stücken mit den Wirkungen der sympathischen accelerirenden Herznerven überein, welche aus dem Ganglion stellatum hervor zum Herzen treten. Eine etwas eingehendere Analyse unserer Versuchsergebnisse wird dies schlagend genug darthun.

In den mitgetheilten Protocollen sind im Ganzen 67 Vagusreizungen verzeichnet, welche eine unzweideutige Pulsbeschleunigung zur Folge hatten. Die Grösse der Beschleunigung schwankte in den weiten Grenzen von 5,1—68,1 pCt. In den 97 Reizungen, welchen wir den Accelerans cordis unterworfen hatten, bewegte sich die Beschleunigung zwischen 7—70 pCt.

Ordnen wir nun auch die 67 Vagusreizungen in aufsteigender Reihe von je 10—10 pCt., so finden wir eine Beschleunigung von

1—10	pCt.	. . . . .	7 Mal.
11—20	„	. . . . .	28 „
21—30	„	. . . . .	16 „
31—40	„	. . . . .	11 „
41—50	„	. . . . .	4 „
61—70	„	. . . . .	1 „
			67.

In $^5/_6$ aller Reizungen schwankte demnach die Beschleunigung in den engeren Grenzen von 11—40 pCt., während Werthe unter 10 und über 40 nur in $^1/_6$ aller Reizungen zur Beobachtung kamen. Auch in diesen Zahlen stimmen die Ergebnisse mit den Acceleratorreizungen überein. Wenn wir ferner den Verlauf der einzelnen Reizungen näher ins Auge fassen, so finden wir auch bezüglich des Stadiums der latenten Reizung genau dasselbe Verhalten, wie beim Nervus accelerator. Häufig genug war der beschleunigende Effect der Reizung in den ersten 10 Secunden derselben noch kaum zu bemerken; in der überwiegenden Mehrzahl aller Fälle wurde das Maximum der Beschleunigung innerhalb der zweiten 10 Secunden der Reizung beobachtet, und fiel bei Reizungen, welche überhaupt nur

Digitized by Google

10 Secund. dauerten, fast immer in den Zeitraum der Nachwirkung. Die Dauer der latenten Reizung der im Vagus verlaufenden beschleunigenden Fasern schwankt demnach ungefähr zwischen 3—10 Secunden.

Die Nachwirkungsperiode erstreckt sich bei den Reizungen der accelerirenden Vagusfasern gleichfalls auf erkleckliche Zeiträume, so dass in den meisten Fällen erst 20 – 30 Secunden nach Vollendung der Reizung die Pulsfrequenz auf den vor der Reizung beobachteten Stand zurückkehrt. Nicht selten erfährt die bereits im Abfall begriffene Schlagzahl in der Nachwirkungsperiode noch einen zweiten kleineren Zuwachs, wie dies z. B. aus den Zahlen der Versuche X und XI deutlich ersichtlich ist. Wir waren bei den Versuchen möglichst darauf bedacht, neue Reizungen erst dann eintreten zu lassen, wenn der Effect der vorausgegangenen Reizung verschwunden war. Trotzdem sind genaue Zahlen über die Dauer der Nachwirkung in sehr vielen Fällen nicht zu ermitteln, weil die Pulsfrequenz nach der Reizung sehr häufig dauernd um einige Schläge vermehrt bleibt. Ein gesetzmässiges Verhältniss zwischen Dauer der Reizung, Reizstärke und Dauer der Nachwirkung kann bis jetzt auch aus den Versuchen mit den pulsbeschleunigenden Vagusfasern nicht ermittelt werden. Steigerung der Reizstärke ist nur von geringem Einfluss auf die durch Vagusreizung erzielbaren Beschleunigungseffecte, wenn man sich einmal innerhalb der Grenze derjenigen Reizstärken befindet, welche überhaupt den Puls zu beschleunigen vermögen. Wie der Accelerator, so erfordern auch die accelerirenden Vagusfasern stets stärkere Reize.

Dass man auch den im Vagus verlaufenden Accelerator 60 Secunden und darüber unausgesetzt reizen kann, ohne eine Ermüdung zu bewirken, geht aus mehreren unserer Protocolle unzweideutig hervor.

In der mehrfach erwähnten Abhandlung über den Accelerator des Katzenherzens sind auch die Beziehungen näher erörtert worden, welche sich zwischen der vor der Reizung bestehenden Pulsfrequenz und der durch die Reizung zu Stande gebrachten ermitteln liessen. Da wir es diesmal ausschliesslich mit curarisirten Thieren zu thun hatten, deren Pulsfrequenz in der Regel von vorneherein etwas gesteigert erscheint, so schwankten auch die Zahlen für die normale Frequenz in diesen Versuchen viel weniger als in den früheren; es sind deshalb auch die Zahlen, welche das Procentverhältniss der Beschleunigung angeben, für diese Versuche viel brauchbarer, weil sich eben die Pulsfrequenz vor allen Reizungen auf einem annähernd

Digitized by Google

gleichen Stande befand. Allerdings gehören die höchsten Werthe, welche für die Beschleunigung nach Vagusreizung erhalten wurden, auch hier wieder denjenigen Fällen an, wo die Pulsfrequenz vor der Reizung einen auffallend niederen Werth repräsentirte.

Die äusserste Grenze, bis zu welcher die Schlagfolge des Herzens durch die Vagusreizung innerhalb der Curarevergiftung gesteigert werden konnte, waren 46 Schläge in 10 Secunden, also ein Werth, der noch lange nicht als die Maximalleistung betrachtet werden kann, deren ein Katzenherz fähig ist. Dieser hohe Werth wurde überdies ein einziges Mal erzielt, während in den meisten Fällen die Maxima der Frequenz pro 10 Secunden 39—42 Schläge betrugen. Man sieht, dass auch in dieser Hinsicht volle Uebereinstimmung mit den sympathischen beschleunigenden Herznerven besteht.

Die Form der Pulswellen während beschleunigender Vagusreizungen ist eine auffallend flache, so dass in einzelnen Fällen die von dem Manometer ausgeführten Schwankungen auf dem Papier des Kymographion sich kaum noch lesbar aufzeichnen. In Hinsicht auf das Verhalten des Blutdruckes während der Reizungen beobachtet man verschiedene Modificationen. Auf der Höhe der beschleunigenden Wirkung, also hauptsächlich unmittelbar nach der Einspritzung neuer Curaredosen, bleibt der Blutdruck während einer Erregungswelle der beschleunigenden Vagusfasern häufig ganz unverändert, oder macht nur geringfügige, meist positive Schwankungen.

In anderen Fällen combinirt sich, wie bereits oben erwähnt, eine bedeutende Blutdrucksteigerung mit der Pulsbeschleunigung; dieser Modus pflegt einzutreten, wenn die Wirkung einer grösseren Curaredose zu schwinden beginnt und entspricht dem kurzen Zeitraum, wo die pulsbeschleunigenden und vasomotorischen Vagusfasern gleichzeitig erregbar sind.

Mit dem Schwinden der Curarewirkung schwindet auch die Erregbarkeit der accelerirenden Vagusfasern, und man nähert sich nach einigen Reizungen allmählich dem Zeitpunkt, wo die Vagusreizung wieder ohne allen Einfluss auf die Schlagzahl des Herzens ist. Die Dauer, innerhalb welcher die beschleunigende Wirkung der Vagusreizung beobachtet werden kann, ist einigermaassen von der Grösse der zuletzt eingespritzten Curaredose abhängig, und nach grösseren Gaben eine längere als nach kleinen. Man darf dabei aber nicht übersehen, dass man durch zu grosse Curaremengen die Erregbarkeit der accelerirenden Vagusfasern von vorneherein auf immer vernichtet. Ist nun der Zeitpunkt eingetreten wo die Vagusreizung keine Pulsbeschleunigung mehr erzielt, so kann man die

Digitized by Google

Erregbarkeit der accelerirenden Fasern sofort dadurch wieder restituiren, dass man von Neuem eine kleine Dose (0,005—0,01 Grm.) Curare injicirt, und dies lässt sich bei einem kräftigen Versuchsthiere zwei- bis dreimal in ein und demselben Versuche wiederholen.

Sehr auffallend war es mir, trotz vielfacher Versuche niemals durch Reizung des linken Nervus vagus eine deutliche Beschleunigung erzielen zu können, obwohl er die übrigen Kategorien der paradoxen Vaguswirkung ebenso wie der rechte erkennen liess.

Es wurde im Vorausgehenden gezeigt, dass die Pulsbeschleunigung, welche in der Curarevergiftung durch Reizung des Vagus bewirkt wird, in allen Details den Wirkungen entspricht, welche man durch die Reizung der sympathischen Beschleuniger des Herzschlages erhält. Diese Thatsache berechtigt wohl zu der Annahme, dass auch bei der Reizung des rechten Vagus accelerirende Herznerven in Erregung versetzt werden. Es ist nur noch die Frage zu beantworten, ob diese Erregung direct geschieht, ob man also annehmen darf, dass im Vagus besondere accelerirende Fasern centrifugal verlaufen, oder ob sie reflectorisch erfolgt, durch Erregung der sympathischen Beschleunigungsnerven auf irgend welchem vor der Hand unbekannten Wege. Es wurde bereits erwähnt, dass Rutherford die letztere Möglichkeit als Erklärung von beschleunigenden Vaguswirkungen der Annahme wirklich beschleunigender Vagusfasern vorzieht. Ich bin vor der Hand nicht im Stande, einen stricten Beweis für die Existenz direct accelerirender Vagusfasern zu liefern, ebensowenig wie Rutherford seinerseits das Gegentheil bewiesen hat. Indessen kann ich doch einige Umstände anführen, die, wie ich glaube, Rutherford's Annahme nicht günstig sind. Wir haben oben gesehen, dass die Beschleunigung des Pulses nur nach Reizung des rechten Vagus erreicht werden kann. Diese Thatsache ist nicht verständlich, wenn man mit Rutherford die Beschleunigung überhaupt reflectorisch durch Reizung der Baucheingeweide entstehen lässt, während man sich wohl denken kann, dass eben bei der auch anderweitig verschiedenen Anordnung der Herznerven auf der rechten und linken Körperseite im rechten Vagus accelerirende Nerven verlaufen und im linken nicht. Ich mache ferner darauf aufmerksam, dass Schmiedeberg seine Versuche mit Nicotin an dem Coats'schen Herzpräparat angestellt hat, wo also die Beschleunigung trotz vollständiger Entfernung der Baucheingeweide nach Vagusreizung erfolgte. Den Versuch, den Rutherford für seine Erklärung für beweisend hält, dass nämlich auch nach

Digitized by Google

Durchschneidung des Ramus cardiacus inferior vagi die Beschleunigung erfolgte, beweist nicht genug. Ich habe mit Nussbaum gezeigt, dass der Vagus auch schon oberhalb des Cardiacus inferior an verschiedenen Stellen Zweige zum Herznervengeflecht abgibt, welche accelerirende Fasern enthalten können. Endlich ist auch der von Rutherford supponirte Vorgang der reflectorischen Erregung eines centrifugal verlaufenden Nerven durch einen gleichfalls centrifugal verlaufenden nicht recht verständlich und bis dato auch in der Physiologie ohne Analogie.

Lassen wir aber auch die definitive Entscheidung dieser Frage noch in suspenso, so ergibt sich doch aus dem Vorhergehenden, dass in der Curarevergiftung eine Reihe paradoxer Vaguswirkungen zu beobachten sind, die sich ihrer zeitlichen Entstehung nach in folgender Ordnung folgen:

I. Stadium. Abnahme der normalen Vaguswirkung bis zur Unerregbarkeit der hemmenden Fasern. Vagusreizung ohne Einfluss auf Puls und Blutdruck.

II. Stadium. Vagusreizung erzeugt Pulsbeschleunigung ohne Blutdrucksteigerung. Höhe der Curarevergiftung.

III. Stadium. Vagusreizung erzeugt Pulsbeschleunigung und Drucksteigerung.

IV. Stadium. Vagusreizung erzeugt Blutdrucksteigerung ohne Veränderung der Pulsfrequenz.

V. Stadium. Vagusreizung erzeugt Blutdrucksteigerung mit Verlangsamung der Pulsfrequenz.

VI. Stadium. Normale Vagusreizung mit nachträglicher Steigerung des Blutdruckes und der Pulsfrequenz.

Die ungezwungenste Erklärung dieser Befunde läge in der Annahme, dass im Vagus dreierlei Fasersysteme centrifugal verlaufen:

1. hemmende, welche zuerst durch Curare gelähmt werden;
2. beschleunigende, welche durch das Curare nicht gelähmt werden, daher bei der Reizung eines Vagus, in welchem die Hemmer gelähmt sind, zur Thätigkeit gelangen.
3. vasomotorische für die Baucheingeweide, deren Wirkung namentlich während des allmählichen Schwindens der Curarewirkung zu Tage tritt.

ANHANG.

Ich erlaube mir noch auf zwei Versuchsprotokolle (Versuch I. Reizung 2, 3, 7, 9 und Versuch V. Reizung 2, 4 5, 8, 10, 12) auf-

Digitized by Google

merksam zu machen, welche nähere Daten über die beschleunigende Wirkung des Halssympathicus der Katze enthalten. Dieser Nerv, über dessen Functionen als beschleunigender Herznerv seit v. Bezold die Meinungen der Autoren sehr getheilt waren, scheint in der That nur in selteneren Fällen accelerirende Fasern zu führen, die sich später im Plexus cardiacus verlieren. In Versuch I. war neben der beschleunigenden Wirkung auch noch eine sehr bedeutende Blutdrucksteigerung als Effect der peripheren Reizung des Grenzstranges oberhalb des mittleren Halsganglions zu beobachten, die so vollständig in allen Punkten mit der durch Vagusreizung zu erzielenden übereinstimmte, dass die Vermuthung sehr nahe gelegt wurde, dass die vasomotorischen Bauchvagusfasern zum Theil auch durch den Halssympathicus ihren Weg nehmen können. Bei der Katze communicirt der Vagus mit dem Sympathicus hauptsächlich durch das Ganglion cervicale medium. Als ich in Versuch I. den Verbindungszweig durchtrennt hatte, welcher aus dem Grenzstrangganglion in den Vagus eindringt, konnte ich auch durch Reizung des Sympathicus oberhalb des Ganglions keine Wirkung auf Blutdruck und Pulsfrequenz mehr erzielen.

Es geht aus den Protokollen hervor, dass die näheren Details der Wirkung des Sympathicus in beiden Fällen in genauer Uebereinstimmung mit der Wirkung der sonstigen sympathischen und der im Vagus verlaufenden Acceleratoren sich befanden. Für die Katze wird man demnach den Halsgrenzstrang des Sympathicus zu denjenigen Wegen rechnen müssen, auf welchen beschleunigende Nerven zum Herzen treten können. Als constantere Bahn für diese haben wir ausserdem in vorstehender Abhandlung den Halsvagus, und als constanteste in der vorigen Abhandlung die grauen Wurzeln des Sternganglion kennen gelernt. — Aus den folgenden Protokollen, von denen einige ausführlich mitgetheilt sind, ist der zeitliche Verlauf der verschiedenen Stadien der Curarevergiftung deutlich ersichtlich.

Dorpat, Ende Juli 1875.

Versuchsprotokolle.

Versuch I. vom 8. VII. 75. Kräftige, gut genährte Katze von 3,02 Kilo Körpergewicht. Gewöhnliche Anordnung zum Blutdruckversuch; ausserdem eine Canüle in die Vena jugularis und Präparation des rechten Vagosympathicus bis zum Ganglion cervicale medium. Injection von 0,005 Grm. Simon'schem Curare (in 1proc. Lösung) in die Vena jugularis. Künstliche Respiration.

Digitized by Google

Pulsfrequenz im Anfang des Versuches (mehrmals gezählt in 10 Sec. 30.
" " 32.
" " 30.

Bei der Lostrennung des Vagus vom Sympathicus mehrmals deutliche Beschleunigung der Pulsfrequenz. Beim Anschlingen und Durchschneiden des Vagus tritt eine geringe Blutdrucksteigerung ein, die rasch wieder verschwindet. Hierauf verhalten sich Pulsfrequenz und Mitteldruck äusserst constant.

I. Reizung des Vagus dext. mit 180 Mm. R.-A. 5 Sec. lang (1.)

Pulszahl	für	die	II.	5	Sec.	vor	der	Reizung	15
"	"	"	I.	"	"	"	"	"	17
"	"	"	I.	"	"	während	"	"	10*
"	"	"	I.	"	"	nach	"	"	12
"	"	"	II.	"	"	"	"	"	16
"	"	"	III.	"	"	"	"	"	18
"	"	"	IV.	"	"	"	"	"	17

*) Während der Vagusreizung jähes Sinken des Blutdruckes um 20 Mm. Hg. nach der Reizung Steigerung um 8 Mm. über das vor der Reizung beobachtete Niveau. Die hemmenden Fasern des Vagus sind also noch gut erregbar.

Es wird nun ca. 1 Minute nach der I. Reizung der Nerv. sympathicus oberhalb des Ganglion cervicale medium angeschlungen und durchschnitten; dabei erleiden Pulsfrequenz und Blutdruck keine Aenderung. Einige Secunden später:

I. Reizung des Sympathicus dext. über dem Gangl. cerv. med. mit 180 Mm. R.-A. 20 Secunden lang (2).

Pulszahl	für	die	letzten	10	Sec.	vor	der	Reizung	33
"	"	"	I.	"	"	während	"	"	37
"	"	"	II.	"	"	"	"	"	41*
"	"	"	I.	"	"	nach	"	"	36
"	"	"	II.	"	"	"	"	"	34
"	"	"	III.	"	"	"	"	"	32

*) Während der Reizung steigt der Blutdruck 20 Mm. über das vor der Reizung beobachtete Niveau, die Pulswellen erscheinen während der Reizung bedeutend flacher. Reizung des Sympathicus erzeugt also beträchtliche Beschleunigung des Pulses: 28,1 pCt. Hierauf erfolgt die

II. Reizung des Sympathicus dext. ob. Gangl. cerv. med. mit 180 Mm. R.-A. 20 Secunden lang (3).

Pulszahl	für	die	letzten	10	Sec.	vor	der	Reizung	32
"	"	"	I.	"	"	während	"	"	36
"	"	"	II.	"	"	"	"	"	39*
"	"	"	I.	"	"	nach	"	"	38
"	"	"	II.	"	"	"	"	"	34
"	"	"	III.	"	"	"	"	"	33
"	"	"	IV.	"	"	"	"	"	32

*) Während der Reizung sehr unerhebliche Drucksteigerung. — Die durch die Sympathicusreizung erzeugte Beschleunigung betrug diesmal 21,8 pCt. Es erfolgt nun

II. Reizung des Nerv. vagus dext. mit 180 Mm. R.-A. 5 Sec. lang (4).

Digitized by Google

Pulszahl	für	die	vorletzten	5	Sec.	vor	der	Reizung	17
„	„	„	letzten	„	„	„	„	„	16
„	„	„	I.	„	„	während	„	„	**10***
„	„	„	I.	„	„	nach	„	„	18
„	„	„	II.	„	„	„	„	„	18
„	„	„	III.	„	„	„	„	„	16
„	„	„	IV.	„	„	„	„	„	17

*) Während der Reizung rasches Sinken des Blutdruckes um 20 Mm. Hg.; nach der Reizung innerhalb 5 Sec. eine Steigerung des Blutdruckes um 30 Mm. Hg. über das vor der Reizung beobachtete Niveau. Die Beschleunigung des Pulses nach der Reizung dauert 10 Sec. und beträgt 11 pCt.

Da, wie aus (1) und (4) hervorgeht, die hemmenden Fasern des Vagus immer noch gut erregbar sind, so wird nun noch eine Injection von **0,01** Grm. Curare in die Vena jugularis vorgenommen. In Folge dieser Einspritzung sinkt der mittlere Blutdruck innerhalb 30 Sec. um 15 Mm. Hg., während sich die Pulfrequenz constant auf 32 in 10 Sec. erhält. Es folgt nun

III. Reizung des Nerv. vagus dext. (wie bei 4) (5).

Pulszahl	für	die	letzten	5	Sec.	vor	der	Reizung	16
„	„	„	I.	„	„	während	„	„	14
„	„	„	I.	„	„	nach	„	„	**12***
„	„	„	II.	„	„	„	„	„	15
„	„	„	III.	„	„	„	„	„	17

*) Der Blutdruck sinkt während und nach dieser Reizung nur noch um 8 Mm. Hg. Doch zeigt die deutliche Verlangsamung des Pulses, dass die hemmenden Fasern des Nervus vagus immer noch erregbar sind. Nach einer Pause von 5 Minuten, während welcher noch eine Vagusreizung mit dem gleichen Ergebniss (wie bei 5) angestellt wurde, wird nun nochmals 0,01 Grm. Curare in die Vena jugularis injicirt. Dadurch sinkt bei unveränderter Pulsfrequenz der Mitteldruck innerhalb $^1/_2$ Minute abermals um ca. 15 Mm. Hg. Es erfolgt nun

IV. Reizung des Nervus vagus dexter mit 180 Mm. R.-A. 20 Sec. lang (6).

Pulszahl	für	die	letzten	10	Sec.	vor	der	Reizung	32
„	„	„	I.	„	„	während	„	„	30
„	„	„	II.	„	„	„	„	„	**32***
„	„	„	I.	„	„	nach	„	„	34

*) Während der Reizung steigt der Blutdruck sehr unerheblich um circa 3 Mm. Hg., die hemmenden Fasern erweisen sich durch diese Reizung als kaum mehr erregbar. Hierauf erfolgt

III. Reizung des Sympath. dext. ob. d. Gangl. cerv. med. mit 180 Mm. R.-A. 20 Sec. lang (7).

Pulszahl	für	die	letzten	10	Sec.	vor	der	Reizung	32
„	„	„	I.	„	„	während	„	„	32
„	„	„	II.	„	„	„	„	„	**36***
„	„	„	I.	„	„	nach	„	„	36
„	„	„	II.	„	„	„	„	„	34
„	„	„	III.	„	„	„	„	„	34
„	„	„	IV.	„	„	„	„	„	33

*) Keine Druckschwankungen während der Reizung. Die durch die Reizung erzeugte Beschleunigung des Pulses beträgt 12,5 pCt. Es wird nun die Stärke des Reizes auf 150 Mm. R.-A. gesteigert. Hierauf erfolgt

Digitized by Google

V. Reizung des Nervus vagus dexter mit 150 Mm. R.-A. 20 Secunden lang (8).

Pulszahl	für	die	letzten	10	Sec.	vor	der	Reizung	33
„	„	„	I.	„	„	während	„	„	32
„	„	„	II.	„	„	„	„	„	34*
„	„	„	I.	„	„	nach	„	„	36
„	„	„	II.	„	„	„	„	„	33

*) Während der Reizung und nach derselben steigt der Blutdruck allmählich um 15 Mm., die hemmenden Fasern des Vagus sind nun gelähmt; die beschleunigenden beginnen zu wirken. Die durch diese Reizung erzielte Beschleunigung beträgt 9,8 pCt. Es folgt

IV. Reizung des Sympathicus ob. d. Ganglion cerv. med. mit 150 Mm. R.-A. 20 Sec. lang (9).

Pulszahl	für	die	letzten	10	Sec.	vor	der	Reizung	33
„	„	„	I.	„	„	während	„	„	34
„	„	„	II.	„	„	„	„	„	37*
„	„	„	I.	„	„	nach	„	„	35
„	„	„	II.	„	„	„	„	„	35

*) Keine Blutdruckschwankungen während der Reizung. Die erzielte Beschleunigung beträgt 12,1 pCt. Es wird nun noch 0,01 Grm. Curare eingeführt und dann vorgenommen die

VI. Reizung des Nerv. vagus mit 150 Mm. R.-A. 40 Secunden lang (10).

Pulszahl	für	die	letzten	10	Sec.	vor	der	Reizung	33
„	„	„	I.	„	„	während	„	„	34
„	„	„	II.	„	„	„	„	„	36
„	„	„	III.	„	„	„	„	„	42
„	„	„	IV.	„	„	„	„	„	45*
„	„	„	I.	„	„	nach	„	„	43
„	„	„	II.	„	„	„	„	„	38
„	„	„	III.	„	„	„	„	„	36
„	„	„	IV.	„	„	„	„	„	35
„	„	„	V.	„	„	„	„	„	33

*) Sehr geringe positive Druckschwankung während der Reizung. Die durch die Vagusreizung erzielte Beschleunigung beträgt 36,3 pCt. Bald darauf

VII. Reizung des Vagus mit 150 Mm. R.-A. 40 Sec. lang (11).

Pulszahl	für	die	letzten	10	Sec.	vor	der	Reizung	34
„	„	„	I.	„	„	während	„	„	34
„	„	„	II.	„	„	„	„	„	37
„	„	„	III.	„	„	„	„	„	38*
„	„	„	IV.	„	„	„	„	„	33
„	„	„	I.	„	„	nach	„	„	34

*) Geringe Drucksteigerung während der Reizung. Die erzielte Beschleunigung beträgt diesmal nur 11,7 pCt.

Es wird nun auch der Vagus in der Nähe des Ganglion cervicale medium weiter isolirt und die kurzen Verbindungsäste durchschnitten, welche aus dem genannten Ganglion zum Nervus vagus sich begeben. Hierauf

VIII. Reizung des Vagus mit 150 Mm. R.-A. 30 Sec. lang (12).

Digitized by Google

Pulszahl	für	die	letzten	10	Sec.	vor	der	Reizung	33
„	„	„	I.	„	„	während	„	„	38
„	„	„	II.	„	„	„	„	„	42
„	„	„	III.	„	„	„	„	„	43*
„	„	„	I.	„	„	nach	„	„	41
„	„	„	II.	„	„	“	„	„	37
„	„	„	III.	„	„	„	„	„	35

*) Während der Reizung eine allmähliche Drucksteigerung um 30 Mm. Hg., die erzielte Pulsbeschleunigung beträgt 38,3 pCt.

Es wird nun der Sympathicus nochmals oberhalb des Gangl. cerv. med. mit 150 Mm. R.-A. 20 Sec. lang, aber ohne allen Effect, gereizt (13). Sodann werden die Elektroden unterhalb des Gangl. cerv. med., wo sich bekanntlich der Grenzstrang in zwei Stämme theilt, an den inneren desselben applicirt und 20 Sec. lang mit 150 Mm. R.-A. gereizt. Es erfolgt darauf keine Veränderung der Pulsfrequenz, wohl aber eine plötzliche Steigerung des Blutdruckes um 30 Mm. Hg. (14).

IX. Reizung des Vagus dext. mit 150 Mm. R.-A. 30 Secunden lang (15).

Pulszahl	für	die	letzten	10	Sec.	vor	der	Reizung	34
„	„	„	I.	„	„	während	„	„	37
„	„	„	II.	„	„	„	„	„	42
„	„	„	III.	„	„	„	„	„	43*
„	„	„	I.	„	„	nach	„	„	39
„	„	„	II.	„	„	„	„	„	37
„	„	„	III.	„	„	„	„	„	36
„	„	„	IV.	„	„	„	„	„	35
„	„	„	V.	„	„	„	„	„	34

*) Unerhebliche positive Druckschwankung während der Reizung; beschleunigender Effect derselben 26,4 pCt.

Es wurde nun abermals der innere Stamm des Grenzstranges unterhalb des Ganglion cerv. med. gereizt (150 Mm. R.-A. 20 Sec. lang) und dadurch ohne Veränderung der Pulsfrequenz eine jähe Steigerung des Blutdruckes um 40 Mm. Hg. erzielt (16). Eine gleiche Reizung des Grenzstranges oberhalb des Gangl. cerv. med. war ohne allen Effect (17).

Hierauf wird der linke Nervus vagus freigelegt, vom Sympathicus abgelöst, angeschlungen, durchtrennt und das periphere Ende mit 150 Mm. R.-A. 20 Secunden lang gereizt (18), worauf jähe Steigerung des Blutdruckes um 45 Mm. Hg., aber keine Beschleunigung erfolgt.

Auch bei der X. Reizung des rechten Nervus vagus (mit 150 Mm. R.-A. 20 Secunden lang) erfolgt eine jähe Blutdrucksteigerung um 45 Mm. Hg., zugleich aber eine Beschleunigung des Pulses um 10,7 pCt. (von 37 auf 41 Schläge in 10 Secunden) (19).

II. Reizung des linken Nervus vagus mit 150 Mm. R.-A. 10 Secunden lang (20), jähe Drucksteigerung um 47 Mm. Hg.; keine Beschleunigung.

XI. Reizung des rechten Nervus vagus mit 150 Mm. R.-A. 10 Secunden lang (21), jähe Drucksteigerung um 55 Mm. Hg., Beschleunigung von 37 auf 40 — also um 8,0 pCt. — Nach einer Pause von 3 Minuten erfolgt

Digitized by Google

XII. Reizung des rechten Vagus mit 150 Mm. R.-A. 10 Sec. lang (22).

Es erfolgt eine jähe Steigerung des Blutdruckes um 40 Mm. Hg. während der Reizung, zugleich aber bereits eine Verlangsamung des Pulses von 38 auf 31 während der Reizung; nach derselben beträgt der Puls wieder 38. Somit fangen die hemmenden Fasern des Vagus nunmehr an, ihre Erregbarkeit wieder zu erlangen. Nach einer abermaligen Pause von 2 Minuten erfolgt

XIII. Reizung des Nervus vagus dext. mit 150 Mm. R.-A. 10 Secunden lang (23).

Pulszahl	für	die	letzten	10	Sec.	vor	der	Reizung	39
„	„	„	I.	„	„	während	„	„	**23***
„	„	„	I.	„	„	nach	„	„	38
„	„	„	II.	„	„	„	„	„	**42**
„	„	„	III.	„	„	„	„	„	38

*) Während der Reizung erfolgte eine rasche beträchtliche Drucksteigerung um 40 Mm. Hg., zugleich eine erhebliche Verlangsamung. Nach der Reizung beschleunigt sich der Puls um 10,5 pCt. — Ausserdem ist zu bemerken, dass die Pulsfrequenz im Verlaufe der Curarevergiftung sich allmählich von 32 auf 37—38 Schläge in 10 Secunden gesteigert hat. Nach einer weiteren Beobachtungspause von 2 Minuten die

XIV. Reizung des Nervus vagus dext. mit 150 Mm. R.-A. 10 Secunden lang (24).

Pulszahl	für	die	letzten	10	Sec.	vor	der	Reizung	38
„	„	„	I.	„	„	während	„	„	**25***
„	„	„	I.	„	„	nach	„	„	40
„	„	„	II.	„	„	„	„	„	40
„	„	„	III.	„	„	„	„	„	37

*) Während der Reizung sinkt der Druck um 25 Mm. Hg.; nach derselben erfolgt eine jähe Steigerung um ca. 80 Mm.; nachträgliche Beschleunigung des Pulses um 5,3 pCt. Nach weiteren 2 Minuten Pause:

XV. Reizung des Nervus vagus dext. mit 150 Mm. R.-A. 5 Secunden lang (25).

Pulszahl	für	die	letzten	5	Sec.	vor	der	Reizung	19
„	„	„	I.	„	„	während	„	„	**10***
„	„	„	I.	„	„	nach	„	„	16
„	„	„	II.	„	„	„	„	„	19
„	„	„	III.	„	„	„	„	„	19
„	„	„	IV.	„	„	„	„	„	19

*) Während der Reizung sinkt der Druck um 25 Mm. Hg., steigt aber nach derselben jäh um 50 Mm. Hg. Wiederum 2 Minuten Pause, dann

XVI. Reizung des Nervus vagus dext. mit 150 Mm. R.-A. 5 Secunden lang (26).

Pulszahl	für	die	letzten	5	Sec.	vor	der	Reizung	20
„	„	„	I.	„	„	während	„	„	**10***
„	„	„	I.	„	„	nach	„	„	13
„	„	„	II.	10	„	„	„	„	37
„	„	„	III.	„	„	„	„	„	40

*) Während der Reizung sinkt der Druck um 30 Mm. Hg. und steigt nach derselben ca. um 60 Mm. rasch in die Höhe. Nach 3 Minuten Pause

Digitized by Google

XVII. Reizung des Nervus vagus dexter mit 150 Mm. R.-A. 5 Secunden lang (27).

Pulszahl	für	die	letzten	5	Sec.	vor der Reizung	19
„	„	„	I.	„	„	während „ „	9*
„	„	„	I.	„	„	nach „ „	18

*) Während der Reizung rasches Absinken des Blutdruckes um ca. 60 Mm. Hg., nach derselben Steigerung des Druckes um ungefähr die gleiche Differenz.

Da sich nun offenbar die hemmenden Fasern des Vagus vollkommen erholt haben, wird nun noch 0,01 Grm. Curare in die Vena jugularis injicirt, worauf der Mitteldruck um ca. 20 Mm. sinkt und auch die Pulsfrequenz wieder auf 31—32 Schläge in 10 Secunden herabgeht.

XVIII. Reizung des Nervus vagus dext. mit 150 Mm. R.-A. 30 Secunden lang (28).

Pulszahl	für	die	letzten	10	Sec.	vor der Reizung	32
„	„	„	I.	„	„	während „ „	34
„	„	„	II.	„	„	„ „ „	40
„	„	„	III.	„	„	„ „ „	41*
„	„	„	I.	„	„	nach „ „	40
„	„	„	II.	„	„	„ „ „	38
„	„	„	III.	„	„	„ „ „	33

*) Keine Druckschwankung während der Reizung. Dieselbe hat, wie ersichtlich, keinen Einfluss auf die bereits wieder gelähmten Hemmungsfasern ausgeübt, wohl aber eine Beschleunigung des Pulses um 28,1 pCt. erzielt.

XIX. Reizung des Nervus vagus dexter mit 150 Mm. R.-A. 40 Secunden lang (29).

Pulszahl	für	die	letzten	10	Sec.	vor der Reizung	31
„	„	„	I.	„	„	während „ „	34
„	„	„	II.	„	„	„ „ „	40
„	„	„	III.	„	„	„ „ „	41
„	„	„	IV.	„	„	„ „ „	41*
„	„	„	I.	„	„	nach „ „	36
„	„	„	II.	„	„	„ „ „	33
„	„	„	III.	„	„	„ „ „	31

*) Keine Drucksteigerung. Beschleunigung um 32,1 pCt. — Endlich

XX. Reizung des Nervus vagus dexter mit 150 Mm. R.-A. 60 Secunden lang (30).

Pulszahl	für	die	letzten	30	Sec.	vor der Reizung	98
„	„	„	I.	„	„	während „ „	112
„	„	„	II.	„	„	„ „ „	115*
„	„	„	I.	„	„	nach „ „	107

*) Keine Schwankungen des Blutdruckes während der Reizung. Beschleunigung um 17,1 pCt.

Das Thier wird nun durch Einspritzen von Jodkaliumlösung getödtet. Ende des Versuches.

Versuch II. vom 7. VII. 75. Kräftige Katze von 2,08 Kilo Körpergewicht. Anordnung wie bei Versuch I. Zur Immobilisirung des Thieres 0,005 Grm. Curare in die Vena jugularis gespritzt. Künstliche Respiration. N. vagus dexter präparirt, vom Sympathicus getrennt, angeschlungen und durchschnitten.

Digitized by Google

I. Reizung des Nervus vagus dexter mit 160 Mm. R.-A. 20 Secunden lang (1).

Pulszahl	für	die	letzten	10	Sec.	vor	der	Reizung	34	Blutdruck	130	Mm.	Hg.
„	„	„	I.	„	„	während	„	„	27	„	100	„	„
„	„	„	II.	„	„	„	„	„	32	„	—	„	„
„	„	„	I.	„	„	nach	„	„	36	„	—	„	„
„	„	„	II.	„	„	„	„	„	34	„	130	„	„

Da, wie aus den Ergebnissen der Reizung (1) ersichtlich, die hemmenden Vagusfasern noch wirksam sind, so wird noch 0,01 Grm. Curare injicirt; darauf sinkt der Mitteldruck auf 100 Mm. Hg., die Pulsfrequenz in 10 Secunden auf 31.

II. Reizung des N. vagus dext. mit 160 Mm. R.-A. 20 Sec. lang (2).

Pulszahl	für	die	letzten	10	Sec.	vor	der	Reizung	31	Blutdruck	98	Mm.	Hg.
„	„	„	I.	„	„	während	„	„	31	„	106	„	„
„	„	„	II.	„	„	„	„	„	34	„	100	„	„
„	„	„	I.	„	„	nach	„	„	31	„	100	„	„

III. Reizung des N. vagus dext. mit 160 Mm. R.-A. 20 Sec. lang (3).

Pulszahl	f.	d.	letzten	10	Sec.	vor	d.	Reizung	31	Blutdr.	98	Mm.	Hg.
„	„	„	I.	„	„	während	„	„	35	„	115	(im Maxim.	130)
„	„	„	II.	„	„	„	„	„	42	„	—	„	140
„	„	„	I.	„	„	nach	„	„	43*	„	—	„	144
„	„	„	II.	„	„	„	„	„	?	„	—	„	154
„	„	„	III.	„	„	„	„	„	37	„	—	„	154
„	„	„	IV.	„	„	„	„	„	33	„	—	„	150
„	„	„	V.	„	„	„	„	„	33	„	—	„	132

*) Die durch diese Reizung erzielte Beschleunigung des Pulses betrug 38,7 pCt. Puls und Blutdruck kehren nach der Reizung nicht ganz auf ihre ursprünglichen Werthe zurück. Der Blutdruck bleibt dauernd erhöht; die Pulsfrequenz sinkt im Verlauf von ca. 1 Minute auf 29 Schläge in 10 Secunden.

IV. Reizung des N. vagus dext. mit 160 Mm. R.-A. 20 Sec. lang (4).

Pulszahl	f.	d.	letzten	10	Sec.	vor	d.	Reizung	29	Blutdr.	126	Mm.	Hg.
„	„	„	I.	„	„	während	„	„	34	„	130	im Maxim.	140
„	„	„	II.	„	„	„	„	„	42*	„	150	„	160
„	„	„	I.	„	„	nach	„	„	?	„	160	„	160
„	„	„	II.	„	„	„	„	„	40	„	160	„	166
„	„	„	III.	„	„	„	„	„	36	„	152	„	160
„	„	„	IV.	„	„	„	„	„	30	„	146	„	150

*) Die erzielte Beschleunigung betrug 44,8 pCt. Der mittlere Blutdruck bleibt auch nach dieser Reizung auf etwas höherem Stand. Die Pulswellen während der Beschleunigungswirkung sind ungemein flach und können stellenweise nicht mehr entziffert werden, was durch ? angedeutet wird.

V. Reizung des N. vagus dext. mit 160 Mm. R.-A. 20 Sec. lang (5).

Digitized by Google

Pulszahl f. d. letzten 10 Sec.					vor	d. Reizung		31	Blutdr.	136	Mm. Hg.		
„	„	„	I.	„	während	„	„	35	„	146	im Maxim.	134	
„	„	„	II.	„	„	„	„	42	„	156	„	160	
„	„	„	I.	„	nach	„	„	42*	„	156	„	160	
„	„	„	II.	„	„	„	„	?	„	156	„	160	
„	„	„	III.	„	„	„	„	36	„	150	„	156	
„	„	„	IV.	„	„	„	„	34	„	144	„	146	
„	„	„	V.	„	„	„	„	31	„	136	„	140	

*) Die erzielte Beschleunigung betrug 35,4 pCt.

VI. Reizung des N. vagus dext. mit 160 Mm. R.-A. 20 Sec. lang (6).

Pulszahl für die letzten 10 Sec.					vor	der Reizung		30	Blutdr.	124 Mm. Hg.
„	„	„	I.	„	während	„	„	31		
„	„	„	II.	„	„	„	„	36*		
„	„	„	I.	„	nach	„	„	34		
„	„	„	II.	„	„	„	„	33		
„	„	„	III.	„	„	„	„	31		
„	„	„	IV.	„	„	„	„	30		

*) Die erzielte Beschleunigung des Pulses betrug 20,0 pCt. Der Blutdruck zeigte während dieser Reizung keine Schwankungen.

VII. Reizung des N. vagus dext. mit 160 Mm. R.-A. 30 Sec. lang (7).

Pulszahl für die letzten 10 Sec.					vor	der Reizung		30	Blutdr.	120 Mm. Hg.
„	„	„	I.	„	während	„	„	32		
„	„	„	II.	„	„	„	„	34*		
„	„	„	III.	„	„	„	„	33		
„	„	„	I.	„	nach	„	„	32		
„	„	„	II.	„	„	„	„	30		

*) Die Beschleunigung betrug 13,3 pCt. Der mittlere Blutdruck blieb während der Reizung constant.

VIII. Reizung des N. vagus dext. mit 160 Mm. R.-A. 40 Sec. lang (8).

Pulszahl für die letzten 10 Sec.					vor	der Reizung		30	Blutdr.	110 Mm. Hg.
„	„	„	I.	„	während	„	„	34		
„	„	„	II.	„	„	„	„	38		
„	„	„	III.	„	„	„	„	40*		
„	„	„	IV.	„	„	„	„	39		
„	„	„	I.	„	nach	„	„	38		
„	„	„	II.	„	„	„	„	35		
„	„	„	III.	„	„	„	„	33		
„	„	„	IV.	„	„	„	„	33		
„	„	„	V.	„	„	„	„	31		

*) Die durch diese Reizung erzielte Beschleunigung betrug 33,3 pCt.; auch diesmal fehlten Druckschwankungen.

IX. Reizung des N. vagus dext. mit 160 Mm. R.-A. 60 Sec. lang (9).

Pulszahl für die letzten 10 Sec.					vor	der Reizung		31	Blutdr.	90 Mm. Hg.
„	„	„	I.	„	während	„	„	34		
„	„	„	II.	„	„	„	„	37*		
„	„	„	III.	„	„	„	„	36		
„	„	„	IV.	„	„	„	„	35		
„	„	„	V.	„	„	„	„	34		
„	„	„	VI.	„	„	„	„	33		
„	„	„	I.	„	nach	„	„	35		
„	„	„	II.	„	„	„	„	34		
„	„	„	III.	„	„	„	„	33		
„	„	„	IV.	„	„	„	„	32		

*) Die erzielte Beschleunigung betrug diesmal 19,3 pCt.; keine Druckschwankungen.

Digitized by Google

Bei der nächsten Vagusreizung erfolgt bereits eine deutliche Steigerung des Blutdruckes ohne Beschleunigung des Pulses. Es wird nun der linke N. vagus aufgesucht, angeschlungen und durchschnitten, wobei der Blutdruck bedeutend steigt. Reizung des linken N. vagus ruft in der Folge mehrmals beträchtliche Steigerung des Blutdruckes ohne Veränderung der Pulsfrequenz hervor. Reizung des rechten Vagus hingegen bleibt ohne Wirkung. Nach einer Pause von 3 Minuten wird noch 0,01 Grm. Curare in die Vena jugularis injicirt. Da bei der ersten hierauf folgenden Reizung mit 160 Mm. R.-A. kein merklicher Effect eintritt, so wird der Reiz auf 140 Mm. R.-A. gesteigert.

X. Reizung des N. vagus dext. mit 140 Mm. R.-A. 30 Sec. lang (10).

Pulszahl	für	die	letzten	10	Sec.	vor	der Reizung	30 Blutdr. 128 Mm. Hg.
„	„	„	I.	„	„	während	„ „	33
„	„	„	II.	„	„	„	„ „	36
„	„	„	III.	„	„	„	„ „	37*
„	„	„	I.	„	„	nach	„ „	35
„	„	„	II.	„	„	„	„ „	34
„	„	„	III.	„	„	„	„ „	31

*) Die Reizung hat also wieder deutliche Beschleunigung des Pulses um 28,3 pCt. bewirkt. Im Blutdrucke wurden während dieser Reizung keine Schwankungen beobachtet. Da bereits bei der nächsten Vaguswirkung abermals Blutdrucksteigerung ohne Pulsbeschleunigung erfolgt, so wird nach 2 Min. noch 0,01 Grm. Curare injicirt.

XI. Reizung des N. vagus dext. mit 140 Mm. R.-A. 40 Sec. lang (11).

Pulszahl	für	die	letzten	10	Sec.	vor	der Reizung	29 Blutdr. 146 Mm. Hg.
„	„	„	I.	„	„	während	„ „	30
„	„	„	II.	„	„	„	„ „	33
„	„	„	III.	„	„	„	„ „	34
„	„	„	IV.	„	„	„	„ „	35*
„	„	„	I.	„	„	nach	„ „	33
„	„	„	II.	„	„	„	„ „	30
„	„	„	III.	„	„	„	„ „	29

*) Beschleunigung von 20,6 pCt. ohne Druckschwankung. Nach einer Pause von 7 Minuten

XII. Reizung des N. vagus dext. mit 140 Mm. R.-A. 60 Sec. lang (12).

Pulszahl	für	die	letzten	10	Sec.	vor	der Reizung	28 Blutdr. 144 Mm. Hg.
„	„	„	I.	„	„	während	„ „	29
„	„	„	II.	„	„	„	„ „	32
„	„	„	III.	„	„	„	„ „	33*
„	„	„	IV.	„	„	„	„ „	33
„	„	„	V.	„	„	„	„ „	32
„	„	„	VI.	„	„	„	„ „	30
„	„	„	I.	„	„	nach	„ „	30
„	„	„	II.	„	„	„	„ „	31
„	„	„	III.	„	„	„	„ „	30
„	„	„	IV.	„	„	„	„ „	28

*) Beschleunigung von 17,8 pCt. ohne deutliche Druckschwankungen.

Digitized by Google

XIII. Reizung des N. vagus dext. mit 140 Mm. R.-A. 60 Sec. lang (13).

Pulszahl	für	die	letzten	10	Sec.	vor	der	Reizung	29
„	„	„	I.	„	„	während	„	„	30
„	„	„	II.	„	„	„	„	„	32
„	„	„	III.	„	„	„	„	„	33*
„	„	„	IV.	„	„	„	„	„	33
„	„	„	V.	„	„	„	„	„	33
„	„	„	VI.	„	„	„	„	„	33
„	„	„	I.	„	„	nach	„	„	33
„	„	„	II.	„	„	„	„	„	32
„	„	„	III.	„	„	„	„	„	29

*) Beschleunigung von 13,7 pCt. Keine Druckschwankung. Ende des Versuches.

Versuch III.[1]) Katze. Anordnung wie bei Versuch I. 0,01 Grm. Curare in die Vena jugularis injicirt. Vagus dexter isolirt, angeschlungen und durchschnitten.

I. Reizung des Nervus vagus dext. mit 100 Mm. R.-A. 5 Secunden lang (1).

Pulszahl	für	die	letzten	10	Sec.	vor	der	Reizung	29
„	„	„		5	„	während	„	„	7
„	„	„	I.	„	„	nach	„	„	14
„	„	„	II.	„	„	„	„	„	14

Da durch eine zweite Reizung des Nervus vagus dasselbe Resultat erzielt wurde, die hemmenden Fasern dieses Nerven somit noch erregbar sind, so werden noch 0,015 Grm. Curare in die Vena jugularis injicirt.

II. Reizung des Nerv. vagus dext. mit 180 Mm. R.-A. 20 Sec. lang (2).

Pulszahl	für	die	letzten	10	Sec.	vor	der	Reizung	31	Blutdruck	133	Mm.	Hg.
„	„	„	I.	„	„	während	„	„	32	„	127	„	
„	„	„	II.	„	„	„	„	„	38*	„	131	„	
„	„	„	I.	„	„	nach	„	„	37	„	130	„	
„	„	„	II.	„	„	„	„	„	35	„	118	„	
„	„	„	III.	„	„	„	„	„	31	„	106	„	

*) Beschleunigung um 22,5 pCt. Negative Schwankung des Druckes.

III. Reizung des Nervus vagus dexter mit 180 Mm. R.-A. 10 Secunden lang (3).

Pulszahl	für	die	letzten	10	Sec.	vor	der	Reizung	30	Blutdruck	96	Mm.	Hg.
„	„	„	I.	„	„	während	„	„	35*	„	95	„	
„	„	„	I.	„	„	nach	„	„	?	„	100	„	
„	„	„	II.	„	„	„	„	„	35	„	103	„	
„	„	„	III.	„	„	„	„	„	33	„	104	„	
„	„	„	IV.	„	„	„	„	„	30	„	104	„	

*) Beschleunigung von 16,6 pCt.

1) Das Thier war zuvor zu einem Versuch über die Wirkung des Nervus cardiacus e ganglio stellato chloroformirt worden; da aber der letztere Nerv bei der ersten Reizung abriss, so wurde das Thier nachträglich curarisirt und zu obigem Versuch verwendet.

Digitized by Google

IV. Reizung des Nervus vagus dext. mit 180 Mm. R.-A. 20 Secunden lang (4).

Pulszahl	für	die	letzten	10	Sec.	vor	der	Reizung	28	Blutdruck	103 Mm. Hg.
„	„	„	I.	„	„	während	„	„	32	„	105 „
„	„	„	II.	„	„	„	„	„	**38***	„	111 „
„	„	„	I.	„	„	nach	„	„	38	„	115 „
„	„	„	II.	„	„	„	„	„	34	„	117 „
„	„	„	III.	„	„	„	„	„	33	„	116 „

*) Beschleunigung von 35,7 pCt. Nach einer Pause von einigen Minuten

V. Reizung des Nervus vagus dexter mit 120 Mm. R.-A. 20 Secunden lang (5).

Pulszahl	für	die	letzten	10	Sec.	vor	der	Reizung	27	Blutdruck	120 Mm. Hg.
„	„	„	I.	„	„	während	„	„	30	„	122 „
„	„	„	II.	„	„	„	„	„	33	„	127 „
„	„	„	I.	„	„	nach	„	„	**35***	„	131 „
„	„	„	II.	„	„	„	„	„	33	„	132 „

*) Beschleunigung um 26,9 pCt. — Nach einer längeren Pause

VI. Reizung des Nervus vagus dexter mit 180 Mm. R.-A. 10 Secunden lang (6).

Pulszahl	für	die	letzten	10	Sec.	vor	der	Reizung	27	Blutdruck	112 Mm. Hg.
„	„	„	I.	„	„	während	„	„	14	„	102 „
„	„	„	I.	„	„	nach	„	„	29	„	114 „
„	„	„	II.	„	„	„	„	„	30	„	134 „

Da diese Reizung unzweideutig zu erkennen gibt, dass die hemmenden Fasern des Vagus ihre Erregbarkeit wieder erlangt haben, so werden noch 0,005 Grm. Curare eingespritzt; dann

VII. Reizung des Nervus vagus dexter mit 180 Mm. R.-A. 10 Secunden lang (7).

Pulszahl	für	die	letzten	10	Sec.	vor	der	Reizung	27	Blutdruck	132 Mm. Hg.
„	„	„	I.	„	„	während	„	„	27	„	128 „
„	„	„	I.	„	„	nach	„	„	**31***	„	132 „
„	„	„	II.	„	„	„	„	„	33	„	134 „
„	„	„	III.	„	„	„	„	„	31	„	130 „

*) Beschleunigung von **25,9** pCt.

VIII. Reizung des Nervus vagus dexter mit 180 Mm. R.-A. 20 Secunden lang (8).

Pulszahl	für	die	letzten	10	Sec.	vor	der	Reizung	30	Blutdruck	139 Mm. Hg.
„	„	„	I.	„	„	während	„	„	32	„	127 „
„	„	„	II.	„	„	„	„	„	34	„	130 „
„	„	„	I.	„	„	nach	„	„	**37***	„	134 „
„	„	„	II.	„	„	„	„	„	34	„	131 „
„	„	„	III.	„	„	„	„	„	33	„	127 „
„	„	„	IV.	„	„	„	„	„	31	„	125 „

*) Beschleunigung von **23,3** pCt.

IX. Reizung des Nervus vagus dexter mit 180 Mm. R.-A. 20 Secunden lang (9).

Pulszahl	für	die	letzten	10	Sec.	vor	der	Reizung	26	Blutdruck	128 Mm. Hg.
„	„	„	I.	„	„	während	„	„	28	„	125 „
„	„	„	II.	„	„	„	„	„	32	„	131 „
„	„	„	I.	„	„	nach	„	„	**34***	„	134 „
„	„	„	II.	„	„	„	„	„	30	„	131 „

*) Beschleunigung von **30,7** pCt.

Digitized by Google

X. Reizung des Nervus vagus dexter mit 180 Mm. R.-A. 20 Secunden lang (10).

Pulszahl	für	die	letzten	10	Sec.	vor	der	Reizung	26	Blutdruck	101	Mm. Hg.
„	„	„	I.	„	„	während	„	„	30	„	100	„
„	„	„	II.	„	„	„	„	„	**32***	„	102	„
„	„	„	I.	„	„	nach	„	„	29	„	95	„
„	„	„	II.	„	„	„	„	„	27	„	—	„

*) Beschleunigung von 23,0 pCt. Es werden noch 0,03 Grm. Curare in die Vena jugularis injicirt; dann

XI. Reizung des Nervus vagus dexter mit 180 Mm. R.-A. 20 Secunden lang (11).

Pulszahl	für	die	letzten	10	Sec.	vor	der	Reizung	26	Blutdruck	82	Mm. Hg.
„	„	„	I.	„	„	während	„	„	32	„	86	„
„	„	„	II.	„	„	„	„	„	?	„	91	„
„	„	„	I.	„	„	nach	„	„	?	„	92	„
„	„	„	II.	„	„	„	„	„	**36***	„	87	„
„	„	„	III.	„	„	„	„	„	33	„	84	„
„	„	„	IV.	„	„	„	„	„	32	„	83	„

*) Beschleunigung von **38,4** pCt.

Versuch IV. Katze. Anordnung wie bei Versuch I. 0,015 Grm. Curare in die Vena jugularis. Künstliche Respiration, rechter Vagus zur Reizung bereit gemacht. Ebenso der Grenzstrang des Sympathicus.

I. Reizung des N. vagus dext. mit 200 Mm. R.-A. 20 Sec. lang (1).

Pulszahl	für	die	letzten	10	Sec.	vor	der	Reizung	38	Blutdruck	195	Mm. Hg.
„	„	„	I.	„	„	während	„	„	29	„	145	„
„	„	„	II.	„	„	„	„	„	29	„	143	„
„	„	„	I.	„	„	nach	„	„	37	„	147	„

I. Reizung des N. sympathicus mit 200 Mm. R.-A. 20 Sec. lang (2) ohne Effect. Ungefähr 10 Minuten später

II. Reizung des N. vagus dexter mit 150 Mm. R.-A. 20 Sec. lang (3).

Pulszahl	für	die	letzten	10	Sec.	vor	der	Reizung	36	Blutdruck	153	Mm. Hg.
„	„	„	I.	„	„	während	„	„	20	„	—	„
„	„	„	II.	„	„	„	„	„	22	„	171	„
„	„	„	I.	„	„	nach	„	„	36	„	175	„
„	„	„	II.	„	„	„	„	„	41	„	159	„

Da demnach die hemmenden Fasern des Vagus noch erregbar sind, werden noch 0,015 Grm. Curare injicirt, worauf zunächst der mittlere Blutdruck ziemlich erheblich absinkt; es folgt

III. Reizung des N. vagus dext. mit 150 Mm. R.-A. 30 Sec. lang (4).

Pulszahl	für	die	letzten	10	Sec.	vor	der	Reizung	36	Blutdruck	108	Mm. Hg.
„	„	„	I.	„	„	während	„	„	38	„	119	„
„	„	„	II.	„	„	„	„	„	41	„	129	„
„	„	„	III.	„	„	„	„	„	**42***	„	136	„
„	„	„	I.	„	„	nach	„	„	41	„	138	„
„	„	„	II.	„	„	„	„	„	40	„	—	„
„	„	„	III.	„	„	„	„	„	36	„	—	„

*) Pulsbeschleunigung um **19,4** pCt.; dann erfolgt

Digitized by Google

IV. Reizung des N. vagus dexter mit 150 Mm. R.-A. 20 Sec. lang (5).

Pulszahl	für	die	letzten	10	Sec.	vor	der	Reizung	36	Blutdruck	133	Mm. Hg.
„	„	„	I.	„	„	während	„	„	37	„	133	„
„	„	„	II.	„	„	„	„	„	41	„	136	„
„	„	„	I.	„	„	nach	„	„	42*	„	139	„
„	„	„	II.	„	„	„	„	„	40	„	141	„
„	„	„	III.	„	„	„	„	„	40	„	—	„

*) Pulsbeschleunigung um 19,4 pCt. Nach einer Pause von 3 Minuten

V. Reizung des N. vagus dext. mit 150 Mm. R.-A. 20 Sec. lang (6).

Pulszahl	für	die	letzten	10	Sec.	vor	der	Reizung	36	Blutdruck	141	Mm. Hg.
„	„	„	I.	„	„	während	„	„	38	„	149	„
„	„	„	II.	„	„	„	„	„	39	„	156	„
„	„	„	I.	„	„	nach	„	„	40*	„	149	„
„	„	„	II.	„	„	„	„	„	40	„	—	„
„	„	„	III.	„	„	„	„	„	38	„	—	„
„	„	„	IV.	„	„	„	„	„	37	„	—	„

*) Pulsbeschleunigung von 11,1 pCt.

Der Grenzstrang wird noch mehrmals ohne Effect gereizt. Nach einer Pause von 3 Minuten wird sodann der rechte Vagus über das Ganglion cervicale medium hinaus freipräparirt und unterhalb dieses Ganglions angeschlungen und durchschnitten. Während dieser Präparation tritt sehr starkes Steigen des Blutdruckes ein. Auch die beiden aus dem Ganglion cervic. med. austretenden Stämme des Sympathicus werden angeschlungen und durchtrennt. Nachdem sowohl diese, als auch der periphere Stumpf des Vagus mehrmals ohne deutliche Wirkung gereizt worden waren, werden noch 0,015 Grm. Curare eingespritzt. Hierauf

VI. Reizung des N. vagus mit 150 Mm. R.-A. 30 Sec. lang (7).

Pulszahl	für	die	letzten	10	Sec.	vor	der	Reizung	32	Blutdruck	104	Mm. Hg.
„	„	„	I.	„	„	während	„	„	36	„	96	„
„	„	„	II.	„	„	„	„	„	38	„	110	„
„	„	„	III.	„	„	„	„	„	39*	„	120	„
„	„	„	I.	„	„	nach	„	„	38	„	129	„

*) Pulsbeschleunigung um 21,8 pCt.

VII. Reizung des N. vagus mit 150 Mm. R.-A. 20 Sec. lang (8).

Pulszahl	für	die	letzten	10	Sec.	vor	der	Reizung	32	Blutdruck	112	Mm. Hg.
„	„	„	I.	„	„	während	„	„	34	„	118	„
„	„	„	II.	„	„	„	„	„	37	„	126	„
„	„	„	I.	„	„	nach	„	„	38*	„	132	„
„	„	„	II.	„	„	„	„	„	36	„	151	„

*) Pulsbeschleunigung um 18,7 pCt. Nach einer Pause von 3 Minuten

VIII. Reizung des N. vagus mit 150 Mm. R.-A. 20 Sec. lang (9).

Pulszahl	für	die	letzten	10	Sec.	vor	der	Reizung	31	Blutdruck	102	Mm. Hg.
„	„	„	I.	„	„	während	„	„	33	„	114	„
„	„	„	II.	„	„	„	„	„	38*	„	131	„
„	„	„	I	„	„	nach	„	„	37	„	134	„
„	„	„	II.	„	„	„	„	„	25	„	136	„

*) Pulsbeschleunigung um 22,5 pCt. Nach einer Pause von 3 Minuten

Digitized by Google

IX. Reizung des N. vagus mit 150 Mm. R.-A. 20 Sec. lang (10).

Pulszahl	für	die	letzten	10	Sec.	vor	der	Reizung	32	Blutdruck	116 Mm. Hg.
„	„	„	I.	„	„	während	„	„	34	„	138 „
„	„	„	II.	„	„	„	„	„	36*	„	163 „
„	„	„	I.	„	„	nach	„	„	36	„	164 „
„	„	„	II.	„	„	„	„	„	35	„	154 „
„	„	„	III.	„	„	„	„	„	33	„	145 „

*) Pulsbeschleunigung um 12,5 pCt.

Nach noch mehreren Reizungen des Vagus, welche immer schwächere beschleunigende Wirkungen zeigen, wird der Versuch unterbrochen.

Versuch V. Kräftige Katze. Anordnung wie bei Versuch I. Präparation des rechten Vagosympathicus. Vor der Curarisirung beträgt die Pulsfrequenz in 10″ 19—21
der Blutdruck im Mittel 141—144 Mm. Hg.
Es wird nun 0,015 Grm. Curare in die Vena jugularis ext. eingespritzt und künstliche Respiration eingeleitet; unmittelbar darauf beträgt die Pulsfrequenz in 10 Secunden 30—31, der mittlere Blutdruck 125 Mm. Der Vagus wird nun vom Sympathicus freipräparirt, angeschlungen und durchschnitten, ebenso der Halssympathicus oberhalb des Ganglion cerv. med. Hierauf erfolgt

I. Reizung des Vagus dext. mit 160 Mm. R.-A. 20 Sec. lang (1).

Pulszahl	für	die	letzten	10	Sec.	vor	der	Reizung	31	Blutdruck	116 Mm. Hg.
„	„	„	I.	„	„	während	„	„	31		
„	„	„	II.	„	„	„	„	„	33		
„	„	„	I.	„	„	nach	„	„	34*		

*) Beschleunigung von 9,6 pCt. ohne erhebliche Druckschwankungen.

I. Reizung des Sympathicus mit 160 Mm. R.-A. 20 Sec. lang (2).

Pulszahl	für	die	letzten	10	Sec.	vor	der	Reizung	31	Blutdruck	109 Mm. Hg.
„	„	„	I.	„	„	während	„	„	33		
„	„	„	II.	„	„	„	„	„	33		
„	„	„	I.	„	„	nach	„	„	34*		
„	„	„	II.	„	„	„	„	„	31		

*) Beschleunigung von 9,6 pCt. ohne Druckschwankungen.

Der Vagus wird nun bis unterhalb des Ganglion cerv. med. freigelegt, wobei sehr bedeutende, aber vorübergehende Drucksteigerung eintritt; hierauf wird er möglichst tief unten gereizt:

II. Reizung des Vagus unter dem Gangl. mit 160 Mm. R.-A. 20 Secunden lang (3).

Pulszahl	für	die	letzten	10	Sec.	vor	der	Reizung	35	Blutdruck	122 Mm. Hg.
„	„	„	I.	„	„	während	„	„	30		
„	„	„	II.	„	„	„	„	„	32		
„	„	„	I.	„	„	nach	„	„	35	darauf:	

II. Reizung des Sympathicus mit 160 Mm. R.-A. 20 Sec. lang (4).

Pulszahl	für	die	letzten	10	Sec.	vor	der	Reizung	40	Blutdruck	135 Mm. Hg.
„	„	„	I.	„	„	während	„	„	42*	„	195 „
„	„	„	I.	„	„	nach	„	„	36	„	155 „
„	„	„	II.	„	„	„	„	„	34	„	— „
„	„	„	III.	„	„	„	„	„			

*) Beschleunigung von 20,0 pCt.

Digitized by Google

III. Reizung des Sympathicus mit 160 Mm. R.-A. 10 Sec. lang (5).

Pulszahl	für	die	letzten	10	Sec.	vor	der	Reizung	34	Blutdruck	122	Mm. Hg.
„	„	„	I.	„	„	während	„	„	38*	„	150	„
„	„	„	I.	„	„	nach	„	„	38	„	161	„
„	„	„	II.	„	„	„	„	„	38	„	133	„
„	„	„	III.	„	„	„	„	„	35	„	—	„
„	„	„	IV.	„	„	„	„	„	34	„	—	„

*) Beschleunigung um 11,7 pCt. Hierauf

III. Reizung des Vagus (oberh. d. Gangl. cerv. med.) mit 140 Mm. R.-A. 10 Secunden lang (6).

Pulszahl	für	die	letzten	10	Sec.	vor	der	Reizung	34	Blutdruck	123	Mm. Hg.
„	„	„	I.	„	„	während	„	„	33	„	167	„
„	„	„	I.	„	„	nach	„	„	39	„	205	„
„	„	„	II.	„	„	„	„	„	36*	„	175	„

*) Während dieser Reizung erfolgt eine geringe Verlangsamung um 3 pCt., nach der Reizung aber tritt Beschleunigung um 14,7 pCt. ein; schon während der Reizung eine bedeutende Blutdrucksteigerung. Da der Erfolg dieser Reizung die Wiederkehr der Erregbarkeit der hemmenden Fasern andeutet, so werden noch 0,015 Grm. Curare in die Vena jugularis injicirt; dann

IV. Reizung des Vagus mit 140 Mm. R.-A. 30 Sec. lang (7).

Pulszahl	für	die	letzten	10	Sec.	vor	der	Reizung	29	Blutdruck	97	Mm. Hg.
„	„	„	I.	„	„	während	„	„	31			
„	„	„	II.	„	„	„	„	„	34*			
„	„	„	III.	„	„	„	„	„	33			
„	„	„	I.	„	„	nach	„	„	30			

*) Beschleunigung um 17,2 pCt. Keine Druckschwankungen; dann

IV. Reizung des Sympathicus mit 140 Mm. R.-A. 30 Sec. lang (8).

Pulszahl	für	die	letzten	10	Sec.	vor	der	Reizung	29
„	„	„	I.	„	„	während	„	„	30
„	„	„	II.	„	„	„	„	„	32
„	„	„	III.	„	„	„	„	„	33*
„	„	„	I.	„	„	nach	„	„	32
„	„	„	II.	„	„	„	„	„	30
„	„	„	III.	„	„	„	„	„	28

*) Beschleunigung um 13,7 pCt. ohne Druckschwankungen; dann folgt

V. Reizung des Vagus mit 140 Mm. R.-A. 30 Sec. lang (9).

Pulszahl	für	die	letzten	10	Sec.	vor	der	Reizung	28	Blutdruck	114	Mm. Hg.
„	„	„	I.	„	„	während	„	„	32			
„	„	„	II.	„	„	„	„	„	39			
„	„	„	III.	„	„	„	„	„	40*			
„	„	„	I.	„	„	nach	„	„	40			
„	„	„	II.	„	„	„	„	„	39			
„	„	„	III.	„	„	„	„	„	34			
„	„	„	IV.	„	„	„	„	„	32	. . . .	31	

*) Pulsbeschleunigung um 12,8 pCt. Während und nach der Reizung mässige Steigerung des Blutdruckes.

Digitized by Google

V. Reizung des Sympathicus mit 140 Mm. R.-A. 20 Sec. lang (10).

Pulszahl	für	die	letzten	10	Sec.	vor	der	Reizung	30
„	„	„	I.	„	„	während	„	„	32
„	„	„	II.	„	„	„	„	„	**34***
„	„	„	I.	„	„	nach	„	„	32
„	„	„	II.	„	„	„	„	„	32
„	„	„	III.	„	„	„	„	„	31

*) Beschleunigung um **13,3** pCt.

VI. Reizung des Vagus mit 140 Mm. R.-A. 10 Sec. lang (11).

Pulszahl	für	die	letzten	10	Sec.	vor	der	Reizung	31
„	„	„	I.	„	„	während	„	„	36
„	„	„	I.	„	„	nach	„	„	38
„	„	„	II.	„	„	„	„	„	**40***
„	„	„	III.	„	„	„	„	„	34
„	„	„	IV.	„	„	„	„	„	31

*) Beschleunigung um **29,0** pCt. Hierauf eine Pause von 5 Minuten; dann

VI. Reizung des Sympathicus mit 140 Mm. R.-A. 10 Sec. lang (12).

Pulszahl	für	die	letzten	10	Sec.	vor	der	Reizung	30
„	„	„	I.	„	„	während	„	„	37
„	„	„	I.	„	„	nach	„	„	**39***
„	„	„	II.	„	„	„	„	„	37
„	„	„	III.	„	„	„	„	„	35
„	„	„	IV.	„	„	„	„	„	33
„	„	„	V.	„	„	„	„	„	32 . . . . 30.

*) Beschleunigung um 30,0 pCt.

Nachdem Vagus und Sympathicus noch je 10 Mal mit nahezu gleichbleibendem — nur mit der Zeit etwas abnehmendem Effect gereizt worden waren, wurde der Versuch unterbrochen und das Thier durch Erstickung getödtet.

Versuch VI. Hund von mittlerer Grösse. Anordnung wie bei den übrigen Versuchen. Präparation des rechten Vagus. Injection von 0,02 Grm. Curare. Künstliche Respiration. Nachdem bei der ersten Vagusreizung noch ein hemmender Effect beobachtet worden, wurde noch 0,02 Grm. Curare injicirt; dann

I. Reizung des Nerv. vagus mit 150 Mm. R.-A. 30 Sec. lang.

Pulszahl	für	die	letzten	10	Sec.	vor	der	Reizung	22
„	„	„	I.	„	„	während	„	„	22
„	„	„	II.	„	„	„	„	„	33
„	„	„	III.	„	„	„	„	„	**37***
„	„	„	I.	„	„	nach	„	„	36
„	„	„	II.	„	„	„	„	„	24
„	„	„	III.	„	„	„	„	„	20

*) Beschleunigung um **68,1** pCt. ohne Drucksteigerung.

Die übrigen Ergebnisse dieses Versuches, sowie die einiger anderen, sind in nachstehender tabellarischer Zusammenstellung enthalten.

Digitized by Google

Nummer des Versuchs.	Nummer der Reizung.	Dauer der Reizung.	Rollenabstand in Millimeter.	Pulsfrequenz in 10 Secunden: vor der Reizung.	während der Reizung. I.	II.	III.	IV.	V.	VI.	nach der Reizung. I.	II.	III.	IV.	V.	VI.	Beschleunigung in pCt.	Bemerkungen.
VI.	II.	30	150	24	25	29	31	—	—	—	27	25	—	—	—	—	29,1	Hund.
	III.	40	150	20	20	27	34	30	—	—	21	19	—	—	—	—	50,0	Curare von Simon.
	IV.	40	150	31	36	34	34	33	—	—	31	—	—	—	—	—	16,1	
VII.	I.	30	120	28	28	31	30	—	—	—	28	—	—	—	—	—	10,3	Hund von 6,0 Kilo.
	II.	30	120	29	32	30	30	—	—	—	29	—	—	—	—	—	10,3	Curare von Simon.
	III.	40	120	28	31	30	32	31	—	—	30	29	—	—	—	—	14,2	
	IV.	30	120	26	28	28	31	—	—	—	29	27	—	—	—	—	19,2	
	V.	40	120	25	27	28	29	30	—	—	27	—	—	—	—	—	20,0	
	VI.	40	120	24	25	25	27	26	—	—	25	—	—	—	—	—	12,5	
	VII.	40	120	22	26	26	28	28	—	—	26	—	—	—	—	—	9,0	
VIII.	I.	30	120	23	27	29	32	—	—	—	28	24	—	—	—	—	39,1	Hündin von 5 Kilo.
	II.	20	120	25	29	40	—	—	—	—	35	29	29	—	—	—	44,0	Pariser Curare.
IX.	I.	40	150	34	37	37	40	37	—	—	—	—	—	—	—	—	11,1	Katze.
	II.	40	140	37	—	35	38	35	37	—	36	33	—	—	—	—	—	Curare von Simon.
X.	I.	40	140	34	32	42	38	39	—	—	41	38	37	35	—	—	23,5	Katze.
	II.	30	140	34	36	41	40	—	—	—	42	38	38	36	—	—	23,5	Curare von Simon
	III.	20	140	37	35	40	—	—	—	—	38	39	38	—	—	—	8,1	
	IV.	20	140	39	37	41	—	—	—	—	40	41	40	37	—	—	5,1	
	V.	50	140	34	34	38	37	38	39	—	36	36	36	—	—	—	15,0	
	VI.	40	140	28	32	33	33	36	—	—	33	35	32	—	—	—	28,5	
	VII.	50	140	30	30	32	33	34	36	—	34	33	—	—	—	—	20,0	
	VIII.	100	120	32	32	34	37	36	37	35	38	38	35	32	31	—	18,9	
					VII. 35, VIII. 35, IX. 35, X. 39.													
XI.	I.	40	150	36	40	48	43	39	—	—	39	—	—	—	—	—	33,3	Katze.
	II.	30	150	39	41	46	40	—	—	—	43	39	—	—	—	—	17,8	Curare von Merck.
	III.	40	150	39	40	40	42	41	—	—	42	39	—	—	—	—	7,6	
	IV.	30	150	38	41	41	44	—	—	—	40	39	—	—	—	—	15,5	

Digitized by Google

XVII.

Arbeiten aus dem Institut für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

11.

Ueber das Secale cornutum

von

Dr. Zweifel,
Privatdocent u. 1. Assistent der geburtshülflich-gynäkologischen Klinik in Strassburg.

Die letztverflossenen Jahre haben eine solche Zahl von klinischen und experimentellen Beobachtungen über das Secale cornutum gebracht, dass wir uns füglich fragen müssen, warum gerade dieses Thema mit so grosser Liebhaberei ausgewählt worden.

Gewiss sind es nur die Heilerfolge der Neuzeit gewesen, die von verschiedenen hochrenommirten Gelehrten auf Rechnung des Mutterkorns gesetzt wurden, und ganz besonders die klinischen Beobachtungen, die Langenbeck bekannt gemacht hatte. Es eröffneten diese für die therapeutische Verwendung des Mutterkorns neue Perspectiven. Auch von Seiten der Gynäkologen, die jederzeit das Secale bei Geburten angewandt, wurde diesem Mittel eine erhöhte Aufmerksamkeit geschenkt, seitdem Hildebrandt dasselbe zur Heilung der Uterusfibroide empfohlen hatte.

Da alle diese Erscheinungen, und besonders die früher so sehr hervorgehobene blutstillende Wirkung des Mutterkorns auf Circulationsveränderungen hinweisen, ist es leicht erklärlich, dass gerade der Einfluss unseres Mittels auf die Gefässe aufs Genaueste studirt wurde. Dieses Ziel, die Circulationsveränderungen zu beobachten, hatten eigentlich die meisten der neueren Forscher ins Auge gefasst,

LIBRARY OF THE UNIVERSITY
Digitized by Google

und ich erwähne hier Briesemann*), Holmes**), Potel***), Eberty†), Rossbach††), Wernich†††) und Köhler.*†)

Unter den deutschen Autoren war Briesemann der erste, welcher bei subcutaner Injection von Ergotinpräparaten Gefässverengerungen an den durchsichtigen Froschtheilen beschrieben hatte. Im Jahre 1870 folgten die Beobachtungen von Holmes, die unter Leitung von Vulpian gearbeitet worden. In Deutschland war es aber besonders Wernich, der sich dieser Gefässphänomene — aber erst in seiner dritten Publication — mit besonderer Wärme annahm. Diese Arterienverengerungen waren ihm das sicherste Zeichen eines wirksamen Präparates, und aus demselben zog er Schlüsse auf die ganze Arzneiwirkung der Secale-Extracte. Auch die übrigen Autoren acceptirten diese Auffassung der Arterienverengerung als hauptsächliche Wirkung des Mutterkorns.

Da Wernich den Einfluss auf das Nervensystem, wie er von den älteren Forschern constatirt worden, nicht mehr als maassgebend anerkannte, da er besonders die Symptome, die Haudelin**†) seinen Untersuchungen zu Grunde legte, als in hohem Grade zweideutig bezeichnete, so war für mich die nächste Aufgabe damit gegeben, Controllversuche nach beiden Richtungen hin anzustellen.

Schon bei den ersten Fröschen, die zur mikroskopischen Beobachtung aufgespannt waren, konnte ich die Erfahrung von Holmes bestätigen, dass die forcirten Befreiungsversuche der Thiere erhebliche Störungen in der Circulation hervorriefen; — Verengerung der Arterien, Stillstand der Blutsäule, ja sogar oft für kurze Zeit eine rückläufige Bewegung — und um diese Nebenwirkung zu vermeiden, griff ich, wie das schon Holmes gethan hatte, zum Curare. Wenn die Dosis dieses Giftes gut getroffen war, am besten durch Einschieben von kleinen Stücken der festen Substanz unter die Rückenhaut, da die Curarelösung bei Fröschen sehr intensiv wirkt und ein sehr geringer Ueberschuss die Circulation nicht unbeeinträchtigt lässt, — und nun das gelähmte Thier etwas wässriges Extract von Secale cornutum eingespritzt bekam, so konnte ich gleich die Verengerung

*) Inaug.-Diss. Rostock 1869.
**) Effets de l'ergot du seigle. Arch. de Physiol. 1870. III. p. 384 ff.
***) Inaug.-Diss. Greifswald 1873.
†) Inaug.-Diss. Halle 1873.
††) Rossbach, Pharmakolog. Untersuchungen. Würzburg 1873. S. 114.
†††) Beiträge zur Geburtshülfe u. Gynäkologie. III. 1. Berlin 1874.
*†) Virchow's Archiv Bd. 60.
**†) Beitrag zur Kenntniss des Mutterkorns. Inaug.-Diss. Dorpat 1871.

Digitized by Google

der Arterien unter dem Mikroskope beobachten. Wenn ich auch nicht Bilder bekam, deren Vergleich mit waden- oder weinflaschenförmigen Ausbuchtungen (Potel), die sich durch partielle Contractionen der Arterien ausbilden sollten, gerade für passend erklärt werden konnte, so war doch das Uebrige dieser Beobachtungen zu bestätigen.

Wernich hat diese Phänomene in den Berliner Beiträgen S. 78 u. 79 sehr detaillirt beschrieben; aber von ähnlichen Circulationsstörungen, die durch Sträuben und Befreiungsversuche der Thiere sich im Gesichtsfeld geltend machten, erwähnt Wernich nichts, obschon er die Angabe macht, auch nicht curarisirte Frösche beobachtet zu haben.

Wenn das Secale im thierischen Körper einen specifischen Einfluss auf die Gefässe übt und dies eine Erklärung abgeben soll für die Theorie der Arzneiwirkung, so darf bei anderen Stoffen, denen mit Bestimmtheit keine Verstärkung der Wehen, keine Blutstillung u. s. w. zuzuschreiben ist, bei der Injection unter die Haut des Frosches keine Gefässverengerung entstehen.

Aus diesem Gesichtspunkte unternahm ich nun Untersuchungen an Fröschen, denen ich ganz heterogene Substanzen in den Rückenlymphsack brachte, meist ohne Curarelähmung, in anderen Versuchen wurden die Thiere mit Curare vergiftet. Beobachtet wurden die kleinen Arterien der Schwimmhaut, der Zunge und des Mesenterium von Rana esculenta, und um mich gegen Selbsttäuschung zu sichern, wurde bei den Versuchen die Caliberveränderung mit einem Ocularmikrometer gemessen. Mit einer 0,6proc. Kochsalzlösung, mit der ich zuerst die Injection versuchte, trat keine Verengerung ein, wenn die Einführung der Canüle mit genügender Vorsicht ausgeführt wurde. Ich machte zu diesem Zweck zuweilen einige Zeit vorher einen ganz kleinen Scheerenschnitt. Als Injectionsquantum benutzte ich immer den Inhalt einer gewöhnlichen Pravaz'schen Spritze. In weiteren Versuchen gab ich den Fröschen ganz verdünnte Salz- und Schwefelsäurelösungen unter die Haut, erstere 1 pro mille, die letztere so zubereitet, dass von der gewöhnlichen verdünnten Schwefelsäure 4 Tropfen auf 10 Gramm Wasser kamen. Der saure Geschmack dieser letzteren Flüssigkeit war mit der Zunge kaum noch bemerkbar. In diesen Versuchen — und es wurde jedes Experiment mehrmals wiederholt, — bekam ich die exquisitesten Verengerungen der Arterien. Ich habe mehrmals notirt, dass die Arterien von 4 Theilstrichen des Ocularmikrometers (Vergrösserung 90, Hartnack System 4, Ocular 3) sich bis zur Hälfte des Lumens und noch mehr zusammenzogen. Die

Digitized by Google

Beschreibung der Details dieser Verengerung will ich dem Leser ersparen, ich kann nur versichern, dass ich vollkommen dieselben Bilder bekam, meist nur graduell noch viel stärker, als bei den Injectionen des Officinal-Extractes von Secale cornutum, das Wernich gewöhnlich benutzt hat. Die nähere Beschreibung dieser Erscheinung möge Jeder in dessen letzter Publication selbst nachlesen. Weitere Injectionen stellte ich an mit Glycerin, das mit dem gleichen Quantum Wasser verdünnt worden war, mit schwachen Chlorkaliumlösungen und anderen Pflanzenextractlösungen.

Ein Zufall wollte nun, dass ich gerade im gleichen Bande der Archives de Physiologie von Brown-Séquard, Charcot u. Vulpian, in dem auch Holmes' Untersuchungen publicirt wurden, eine Arbeit von Dulmont und Laurent fand, die bei localer Anwendung von Hyoscyamin und Daturin (cfr. p. 220) die gleichen Erscheinungen beschreiben, wie Holmes beim Ergotin. Ja selbst das Chloralhydrat machte unmittelbar nach der Injection die gleichen Verengerungen und erst im Lähmungsstadium erweiterten sich die Arterien. Die ganze Erscheinung wird jedenfalls am richtigsten gedeutet werden, wenn ich noch hinzufüge, dass das Anlegen von Eisstücken an den Frosch und ganz besonders das Kneifen der Pfoten oder elektrische Reizungen diese Verengerung am stärksten hervorriefen, und es war experimentell dies am angenehmsten, weil man je nach stärkerem oder schwächerem Klemmen die Gefässphänomene verschieden stark machen konnte!

Eine Bemerkung habe ich nun noch zu machen, dass im Allgemeinen bei den curarisirten Thieren die Caliberveränderung etwas später eintrat, als bei den nicht curarisirten.

Es ist durch diese Controllversuche mein guter Glaube an die schöne gefässverengernde Wirkung vollkommen verloren gegangen — aber ich hätte vielleicht diese meine Versuche noch über die Zahl 100 fortgesetzt, weil ich einen anderen Glauben nicht fassen konnte, nämlich: dass die früheren Autoren diesen Einfluss des sensiblen Reizes vollkommen übersehen hätten. Aber bei vielen fortgesetzten Prüfungen habe ich eine andere, später eintretende Verengerung der Arterien nicht constatiren können, ausser wenn nicht gelähmte Thiere zu zappeln anfingen, wo es dann dem mit Nadeln festgesteckten Frosche an sensiblen Reizen natürlich nicht fehlte.

Nur was die Zeit anbetrifft, die nach dem ausgeführten Reize verstrich, bis zum Eintreten der Gefässverengerung, so konnte ich für gewöhnlich nicht 3 Minuten zählen, sondern nur etwa ½, in

Digitized by Google

seltenen Fällen 2—2½ Minuten, während Wernich bemerkt, dass erst nach Ablauf einiger Minuten (3—6) die Verengerungen zu Stande kommen. Niemand wird aber auf diesen kleinen Unterschied ein besonderes Gewicht legen wollen.

Da ich zwischen Ergotin und den anderen reizenden Stoffen keinen Unterschied in der Gefässverengerung auffinden konnte, namentlich aber Wernich, Holmes, und, so weit ich die Originalarbeiten der anderen Autoren lesen konnte, auch diese keine Rücksicht auf den gefässverengernden Einfluss des sensiblen Reizes genommen haben, so muss ich der Ansicht, als lasse sich durch die mikroskopischen Beobachtungen der durchsichtigen Froschtheile die Wirkung von Secaleextracten prüfen, entschieden entgegentreten.

Dass der sensible Reiz Verengerungen der Gefässe verursache, brauche ich nicht mehr zu beweisen. Ich kann darüber in erster Linie auf die Arbeiten von Ludwig u. Thiry*) verweisen, welche diese Thatsache an makroskopischen Gefässen feststellten, Naumann**) und Saviotti***) hatten den directen Einfluss des sensiblen Reizes an der Froschschwimmhaut mikroskopisch nachweisen können. Der Letztere bemerkt dabei, dass die Contraction der Gefässe 10—20—30 Sec. dauere und dann die Circulation ihren früheren Verlauf wieder annehme. Aber ausser diesen ätiologisch wohl verständlichen Veränderungen des Gefässlumens kommen noch rhythmische Contractionen vor, die auch Gunning†) schon gesehen hatte. Ganz ohne äussere Veranlassung traten Arteriencontractionen in der Schwimmhaut auf und selbst bei solchen Thieren, denen 14 Tage vorher die Nerven des Beines durchschnitten worden waren! Es sind nun aber ganz besonders Riegel's††) Beobachtungen für den Entscheid dieser Controverse von grösster Bedeutung. Er schreibt u. a. S. 365:

„Die rhythmischen Contractionen können bei allen Versuchsthieren beobachtet werden, wofern diese Thiere nicht zu stark mit Curare vergiftet sind. Dieselben sind aber nicht allein an ganz kleinen Arterien zu beobachten, sondern oft habe ich dieselben selbst an relativ grossen Arterien in besonderer Schönheit gesehen. Die Contraction war oft eine so intensive, dass selbst grosse Arterien

*) C. Ludwig u. C. Thiry, Wiener Sitzungsberichte 1864.

**) Naumann, Prager Vierteljahrsschr. 1863. I. Bd. u. Pflüger's Arch. Bd. V.

***) Virchow's Archiv. Bd. 50. 1870. S. 607.

†) Citat aus Riegel's Publication.

††) Pflüger's Archiv. Bd. IV. u. V.

Digitized by Google

sich auf ein ganz schmales Lumen, das nur je einem einzelnen Blutkörperchen den Durchtritt gestattete, contrahirten, um sich nach wenigen Secunden bis einer halben Minute und mehr auf ihr früheres oder wenigstens ein dem früheren nahestehendes Lumen zu erweitern. Ferner mit derselben Sicherheit, wie durch directe Halsmarkreizung, gelingt es auch durch eine derart angebrachte sensible Reizung die gleich intensiven Gefässverengerungen zu bewirken. Man kann sich ferner leicht überzeugen, dass selbst ganz flüchtige und rasch vorübergehende Reize, ein leichtes Kneipen, Stechen an einer oder der anderen Hautstelle genügen, um eine zwar rasch vorübergehende, aber immerhin ganz analoge, wenn auch nicht so intensive Kreislaufsveränderung an der Schwimmhaut zu produciren, wie man sie jederzeit durch directe Halsmarkreizung hervorrufen kann. —"

Nun sind aber Riegel's Untersuchungen zu einem ganz anderen Zweck unternommen worden und sie beweisen natürlich bei dem Mangel an jeder Voreingenommenheit um so viel mehr. Ich kann hier hinzufügen, dass natürlich auch die Beobachtungen im Augenhintergrunde von Nicol und Missop an der Deutung der Verengerung nichts ändern.

Nach diesen Erfahrungen können wir den Satz aufstellen, dass die Gefässverengerung der durchsichtigen Froschtheile keineswegs als eine typische Wirkung des Secale cornutum aufgefasst werden darf, sondern nur als eine Reflexwirkung des sensiblen Reizes, resp. des Schmerzes, den die Injection dieser Stoffe verursacht.

Bei den Thieren nämlich, die mit Chloralhydrat oder Chloroform vollkommen narkotisirt waren, machte die Einspritzung einer Dosis, die für gewöhnlich die intensivsten Gefässverengerungen bewirkte, nichts mehr.

Ich muss zu diesen letzteren Versuchen allerdings noch bemerken, dass dies mit Wernich's Extract nicht der Fall war. Ich habe bei diesem auch im Stadium der Narkose eine Caliberverkleinerung der Arterien beobachten können, die immer in ungefähr 10 Minuten mit vollständigem Stillstande der Circulation endete. Aber diese gleichen Erscheinungen — Gefässverengerung und nachfolgende Herzlähmung — fand ich auch bei einer Aschenlösung aus dem doppelten Quantum Extract. Es wurde wegen der Verluste beim Filtriren u. s. w. das Doppelte der gewöhnlichen Dosis zum Veraschen genommen. Wir haben es also hier mit einer Wirkung

Digitized by Google

der unorganischen Bestandtheile zu thun, die das Herz selbst afficiren.

Versuch. Ein Frosch wird 3½ Uhr mit 0,03 Chloralhydrat narkotisirt. Arterienbreite jetzt wie vor der Narkose 2¼.
4 h 5 m Injection einer mit Schwefelsäure neutralisirten Aschenlösung, gewonnen aus 0,16 Wernich'schem Extract (Augusta-Apotheke, Berlin).

Darauf folgt eine allmähliche Verengerung der Arterie und Unregelmässigkeit des Blutstromes. Von Zeit zu Zeit ein Anwachsen der Geschwindigkeit (Systole des Herzens), dann ein Abfallen bis zum Stillstand und dieser Rhythmus wiederholt sich in immer längeren Pausen bis 4 h. 15 m., wo dann die Circulation ganz stockt.

Wiederholt liess ich meine Frösche stundenlang aufgespannt liegen, um da noch immer nach Caliberveränderung zu suchen; aber während ich nur in einem Falle das Lumen der beobachteten Gefässe verengert fand, waren in mehreren Versuchen nach Ergotineinspritzung die Gefässe sogar erheblich weiter.

Versuch. Ein Frosch wird aufgebunden, dessen Circulation 1 Stunde lang beobachtet und eine Arterie von 2 Mikromillimeter eingestellt. Die Schwimmhaut durch Befeuchten mit 0,7procentiger Chlornatriumlösung vor dem Eintrocknen geschützt und am Schluss der Stunde 1 C.-C. wässriges Mutterkornextract unter die Rückenhaut gespritzt. Nach 1½ Min. Gefässverengerung. Wie ich 1 Stunde später das Thier an den Vorderpfoten kneife, verengert sich die Arterie wieder, um ein paar Minuten nachher sich deutlich zu erweitern. Die eingestellte Partie der Arterie maass nun 3 Mm. und alle kleinen Seitenäste, die vorher kaum sichtbar gewesen, waren jetzt zu relativ breiten Blutströmen angeschwollen. Anderthalb Stunden nach der Injection 3 Mm. Arterienbreite.

Ich habe die gleichen Beobachtungen auch bei längerer Zeitdauer noch mehrmals wiederholen können und hoffte schon gerade die gegentheilige Gefässveränderung zu finden, als es die unmittelbar vorangegangenen Publicationen behaupteten; aber die Controllversuche liessen auch diese Hoffnung zu Wasser werden.

Wenn ich nämlich ohne Ergotin-Injection die Frösche festband und ebenso lange beobachtete, so konnte ich solche Erweiterungen, wie oben angegeben ist, ebenfalls entstehen sehen. Es geht daraus jedenfalls hervor, dass die Gefässverengerungen überhaupt, die unter dem Mikroskope nach Ergotindosen zu sehen sind, vielfach von anderen, zum Theil uns unbekannten Momenten abhängen, und dass sie gewiss keinen Maassstab abgeben für die Wirksamkeit von Mutterkornpräparaten.

Das Bemühen Wernich's, die blutstillende Wirkung des Ergotins

Digitized by Google

durch den directen Versuch an querdurchschnittenen Arterien nachzuweisen, halte ich für sehr umständlich, wenn es beweisende Resultate geben soll. Zum Ersten muss die Zahl der Versuche sehr gross sein, um alle weiteren Momente, welche die Arterienweite und den Blutdruck beeinflussen, genügend berücksichtigen zu können. Denn Jeder, der mit Thieren experimentirt hat, wird das Unzulängliche eines einzigen Versuches ermessen können für einen solchen directen Vergleich zwischen zwei blutenden Arterien. Abgesehen davon, dass es sehr schwer halten wird, vollkommen gleich grosse Arterien zu finden, so ist bei dem einen Thier ohnehin der Blutdruck nicht gleich mit einem anderen und in Folge dessen die Ausflussgeschwindigkeit und das abgelassene Quantum Blut in der Zeiteinheit verschieden. Dann setzt jede Verletzung der Arterie einen directen Reiz, auf den mit grösster Wahrscheinlichkeit die Thiere, selbst dann, wenn sie von der gleichen Species sind, nicht gleichmässig reagiren. Ich habe aus diesen Gründen es unterlassen, derartige Versuche zu wiederholen.

Jeder Leser wird nun zu der Ueberzeugung gekommen sein, dass eine typische, leicht zu constatirende Ergotinwirkung jetzt gar nicht mehr übrig bleibe. Die Symptome des Centralnervensystems, auf welche Haudelin und die älteren Autoren, Dietz u. s. w., fussten, sind von Wernich als zweideutig angefochten worden, und die Gefässwirkung, welche er zum Ersatz dafür empfahl, kann auch nicht mehr in Frage kommen.

Ich konnte nun bei den Thieren, die ich ohne Curare aufgespannt hatte, die Beobachtung machen, dass sie, 1—2 Stunden nach der Ergotin-Injection vom Versuchsbrett losgelassen, sich nur noch sehr unbeholfen oder gar nicht mehr fortbewegten. Diese Erscheinungen bleiben sich gleich auch bei Fröschen, die nicht zuvor gefesselt worden.

Diese Lähmung der Frösche, auf welche vor mir schon Haudelin (a. a. O. S. 29) kurz aufmerksam gemacht hatte, lässt sich aber mit Sicherheit auf das Secale cornutum beziehen und wird uns einen Anhaltspunkt abgeben für die Wirksamkeit von Secalepräparaten. Die Thatsache, dass diese Lähmung fast regelmässig von Anderen übersehen worden ist, möchte ich dem Umstande zuschreiben, dass dieselbe immer sehr langsam eintritt, abgesehen von den Fällen, wo die Autoren ganz unwirksame Mittel zur Hand hatten. Auch bei sehr starken Präparaten habe ich nie diese Vergiftung der Frösche vor Ablauf einer Viertelstunde nach der subcutanen Einspritzung eintreten sehen und für gewöhnlich machten sich die ersten Symptome in

Digitized by Google

einer halben Stunde geltend und kam die vollständige Lähmung erst nach einer weiteren halben Stunde zu Stande.

Gleich nach der Einspritzung einer mässigen Quantität eines einfach wässrigen Extractes von Secale cornutum hüpfen die Frösche, sobald sie freigelassen werden, sehr lebhaft unter der Glasglocke hin und her, beruhigen sich dann und bleiben ohne weitere Reizungen stille sitzen. Wird ein solches Thier nach 20—30 Minuten irgendwie in seiner Ruhe gestört, so beginnt es wieder mit Fluchtversuchen, es werden aber die beiden Hinterpfoten mit ungewöhnlicher Heftigkeit ausgestreckt, und doch kommt das Thier nicht mehr ordentlich vom Fleck. War es vorher in hockender Stellung gewesen, so bleibt es, wenn die Lähmung schon etwas weiter vorgeschritten ist, auf den Hinterpfoten und dem Bauche platt liegen und stützt sich nur noch mit den Vorderbeinen. Legt man den Frosch auf den Rücken, so werden wohlberechnete Bewegungen mit dem einen oder andern Beine ausgeführt, um sich wieder auf den Bauch zu helfen, aber diese Bewegungen gehen sehr langsam und ungeschickt vor sich und öfters bekommen die Frösche dieses Abmühen bald satt; von der Erfolglosigkeit aller Versuche überzeugt, ergeben sie sich in ihr trauriges Schicksal und bleiben in der unbehaglichen Rückenlage liegen. Bei einer noch stärkeren Vergiftung können die Thiere meist gar keine geordneten Bewegungen mehr ausführen, um sich auf die Beine zu helfen, sondern machen nur noch mit den Hinterextremitäten einzelne vorübergehende Anstrengungen, Streck- und Beugebewegungen. Im Stadium der vollendeten Vergiftung liegen die Frösche vollkommen regungslos da, auf mechanische Insulte erfolgen nur noch selten Reflexbewegungen, dagegen sind die Muskeln direct und durch die Nerven erregbar. Auch die Vorderpfoten sind vollkommen gelähmt, die Augenlider halb geschlossen — aber das Charakteristische dieser Vergiftung ist: es schlägt das Herz immer munter weiter und auch die Respirationsbewegungen werden nicht unterbrochen. Die Thiere bleiben so ein-, zwei- ja oft sogar dreimal 24 Stunden gelähmt liegen, erholen sich aber, wofern sie vor Vertrocknung ordentlich geschützt werden und die Dosis nicht übermässig gross war, für gewöhnlich wieder. Bei der Restauration treten dann successive die Erscheinungen auf, wie sie im Beginn der Lähmung stattgefunden hatten und schliesslich werden die Thiere wieder so beweglich, als sie vor dem Versuche waren. Gerade auf diesen typischen Verlauf, dass die Lähmung an den Hinterextremitäten beginnt, allmählich auf die Vorderbeine übergeht, aber bei mitt-

Digitized by Google

leren Dosen Herz- und Respirationsbewegung intact lässt und mit voller Wiedergenesung endet, lege ich das Hauptgewicht.

Es ist natürlich, dass beim Ueberschreiten einer gewissen Dosis die Frösche auch erliegen müssen und ich habe dies bei den stärkeren Präparaten sehr oft beobachten können. Es tritt hier die Herzlähmung auch ganz langsam ein, erst viele Stunden nach der subcutanen Injection. Bei Gelegenheit sah ich da beim Freilegen des Herzens noch lange Zeit die Lähmungscontractionen fortdauern, aber von auffallend geringer Frequenz (cfr. Arnal's Bericht).

Ich habe oben angegeben, dass ich diese Erscheinungen mit einfachen wässrigen Infusen erhalten habe, und glaube dieses betonen zu müssen gegen allfällige Einwände, die man gegen den angegebenen Symptomencomplex machen könnte bei Anwendung des officinellen Extractes. Es wird dies durch Ausfällen mit Alkohol erhalten, welcher immer schwer aus der harzigen Masse wegzubringen ist. Jedenfalls kann der Alkohol den Frosch betäuben, doch muss die Einwirkung nicht einmal so bedeutend sein, wie anzunehmen wäre, da nach einem Versuche Köhler's*) (Versuch XVIII.) zu schliessen, der Alkohol, selbst wenn er direct in die Bauchvene eingespritzt wird, das Thier nicht tödtet. Es waren dabei nämlich zwei Pravaz'sche Spritzen voll einer Lösung von Ergotin Wiggers in 38proc. Spiritus in die Bauchvene injicirt worden, und wir werden gewiss nicht fehlgehen, wenn wir die Unbeweglichkeit des Frosches nach diesem Versuche auf den eingespritzten Alkohol beziehen. Ich habe auch zur Begründung dieser meiner Behauptung Controllversuche an Fröschen gemacht, wobei ich in die äussere und in die mittlere Bauchvene einmal 1 C.-C. 25proc. und in weiteren Experimenten 33proc. Spiritus einspritzte. Die Unbeweglichkeit und die vollständige Lähmung fand sich hier sehr ausgeprägt und wir müssen eigentlich eingestehen, dass die ganze Erscheinung nach Alkoholinjection der Ergotinvergiftung sehr ähnlich sah. Es ist nun dieser Einwand bei den durch Alkohol aus der wässrigen Lösung gefällten Extracten des Mutterkors sehr naheliegend, dass immer relativ viel absoluter Alkohol im harzigen Extracte bleibe, und es wäre dann meine sogenannte typische Symptomenreihe von Lähmung u. s. w. nur eine Alkoholwirkung. Was dem

*) Vergleichende experimentelle Untersuchungen über die physiologischen Wirkungen des Ergotin Bonjeau und des Ergotin Wiggers. Virchow's Archiv. Band 60.

Digitized by Google

direct widerspricht, ist erstens, dass ich und Andere den gleichen Zustand bei Fröschen und Säugethieren durch wässrige Infuse und Decocte erhalten haben, wo besonders bei den letzteren von einer Alkoholwirkung absolut nicht die Rede sein kann, und ferner ein Unterschied, welcher zwischen der Secale- und der Alkoholwirkung beim Frosche selbst besteht. Wenn man wässrige Extracte von Secale in die Bauchvene eines Frosches einspritzt, so steht, wie Eberty (l. c. S. 11) berichtet, das Herz unmittelbar nachher oder etwas später in Diastole still, beim Alkohol hat es in meinen oben citirten Versuchen (Einspritzung in die Bauchvene) noch bis zu einer Stunde weiter geschlagen.

Diese Wirkung der Secale-Extracte auf das Froschherz nach den Beobachtungen Eberty's ist übrigens für eine weitere Deutung der Secalewirkung, wie dies Wernich will, nicht geeignet. Ich habe nach den Vorschriften, die Köhler und Eberty geben, Frösche aufgespannt, die mittlere Bauchvene an zwei Stellen, die ca. 1—2 Cm. von einander entfernt waren, freigelegt und unter den freigelegten Partien Fadenschlingen durchgeführt. An der peripheren Stelle wurde incidirt und eine feine Canüle eingeführt. Ich machte diese Modification, um mich zu überzeugen, dass die Canüle wirklich in der Vene liege. Zu der Injection benutzte ich $^{7}/_{10}$procentige Kochsalzlösung, wobei das Herz in seinen Contractionen schon gestört wurde, aber nicht zum Stillstand kam. Bei 10proc. Chlornatriumlösung blieb das Herz gleich nach der Injection stehen, um erst nach einigen Minuten mit seltenen Contractionen fortzufahren. Ich habe mehrere solche Versuche angestellt und jedesmal eine solche Unterbrechung der regelmässigen Herzthätigkeit gesehen; allerdings war der Stillstand in keinem Falle ein bleibender; aber es kam auch keiner von den Fröschen nach Ablauf von einer Stunde und mehr wieder zur vollkommenen Restitution seiner Herzthätigkeit.

Nun war es mir bei einzelnen Versuchen vorgekommen, dass Frösche durch Salzlösungen, besonders bei Kaliverbindungen, ebenfalls gelähmt wurden und dann zu Grunde gingen. Es war mir natürlich nun daran gelegen, auch dem Einwande zuvorzukommen, dass alle Secaleinfuse procentisch so viel Salze enthalten hätten, dass die Frösche durch die unorganischen Bestandtheile vergiftet wurden. Auch diese Controlle wurde deshalb bei den verschiedenen Präparaten berücksichtigt, eine dreifache Quantität der lähmenden Dosis des Extractes verascht und die Salze der drei Spritzen in 1 C.-C. Wasser gelöst und subcutan eingespritzt. Die Salze von je 3 C.-C. der einfachen Infuse und der Lösungen des von mir hergestellten

Digitized by Google

sowie des officinellen Extractes (bei beiden je 1 Theil in 4 Theile Wasser gelöst) haben keine Lähmung hervorgerufen. Dagegen machte dieselbe Quantität Wernich'schen Extractes bei den Fröschen Lähmung und Tod. Sechs Spritzen der wässrigen Aufgüsse (20 Grm. auf 100 Wasser) und 1,2 Gramm des officinellen Extractes enthielten in der angegebenen Lösung immer so viel Salze, um einen Frosch zu tödten. Vor der subcutanen Injection wurde stets die Aschenlösung mit Schwefelsäure neutralisirt.

Das Mutterkorn, welches ich in dieser Weise geprüft habe, stammt aus verschiedenen Droguen-Handlungen. Das meiste war von Gehe u. Co. in Dresden bezogen. Zu einzelnen Versuchen wurde eigens gesammeltes verwendet.

Obgleich diese Symptome, wie sie an Fröschen auftreten, vielfache Analogien haben unter den Erscheinungen der Kriebelkrankheit und den Experimenten an Säugethieren, wollte ich doch in einzelnen Fällen zur Prüfung der dargestellten Extracte auch die Wirkung auf Säugethiere erproben. Verwendet wurden meist Katzen, einigemal Kaninchen.

Versuch I. Ein alter Kater von 3250 Grm. bekommt

6 h 15 m innerhalb 10 Minuten 0,815 Grm. Extract in 2 C.-C. Wasser gelöst in die Vena jugularis sinistra eingespritzt.

Gleich nach der Injection ist das Thier vollständig gelähmt. Pupille weit, Speichelfluss. R. 44. P. 112.

Beim Kneifen der Hinterpfoten werden dieselben angezogen; der Schwanz und die Vorderpfoten unempfindlich gegen diese mechanischen Reize. Die Pupillen reagiren.

6 h 30 m stertoröses Athmen. Abgang von Urin.

7 h — m Es hat das stertoröse Athmen aufgehört. Die Ohren haben eine sehr stark blau livide Färbung angenommen. Das Thier liegt vollkommen soporös da, auch bei Kneifen der Hinterpfoten keine Reflexbewegungen mehr. Puls 92. R. 32.

Bei Reizung mit dem Bunsen'schen Apparate machen die Elektroden auf den freigelegten Muskel aufgesetzt noch bei 280 Mm. Rollenabstand energische Contractionen.

7 h 35 m Pupillen reagiren noch. Sonst derselbe Zustand.

7 h 50 m P. 132. R. 28. Pupillen plötzlich extrem eng.

9 h 25 m Die Pupillen noch eben so eng. P. 160. R. 12. Die Herzgegend in kolossaler Bewegung. Die Pulswellen erweitern sich, während ich den Puls zähle, ad maximum und gehen nachher wieder langsam zusammen.

9 h 30 m Tod.

Section: Viele Ekchymosen im linken Herzen, weniger am Pericardium. Im Herzbeutel viel blutiges Serum. Ekchymosen in beiden Lungen und im Magen. Im Darm nicht. Blase straff zusammengezogen. Die Nieren und die übrigen Organe bieten nichts Erwähnenswerthes.

Digitized by Google

Versuch II. Eine weibliche Katze von 2700 Grm. Gewicht bekommt 0,46 Grm. Secaleextract in dünnflüssiger wässriger Lösung in die Vena jugularis. Es war dies ein von mir selbst dargestelltes Extract, durch Ausfällung mit Alkohol aus dem einfach mit Bleiessig gereinigten Wasserinfus erhalten, und es ist dieses Präparat nicht zu verwechseln mit den später zu erwähnenden.

5 h 30 m Die Injection vollendet. Wenige Minuten nach der Injection Speichelfluss; das Thier trägt den Kopf noch frei, sieht um sich. Pupillen sehr eng.

5 h 45 m ist die Katze nicht mehr im Stande den Kopf zu tragen, liegt still auf einer Seite. Pupillen sehr eng, reagiren noch. Speichelfluss. Bis jetzt zweimalige dünne Ausleerungen. P. 124. R. 28.

6 h — m P. 124. R. 28. Temp. 37,8. Pupillen reagiren nicht mehr, dagegen schliesst die Katze noch die Augen bei Berührung der Cornea. Auf Kneifen der Vorder- und Hinterpfoten bleibt sie regungslos. Dagegen traten kräftige Contractionen des Anus auf, wie ich den Thermometer einführte.

6 h 18 m Entleerung von dünnen, braunen Massen, Ohren blau gefärbt.

6 h 22 m wieder eine dünne Ausleerung.

6 h 40 m hört die Respiration auf. P. 136. T. 36,7.

6 h 50 m hört auch das Herz auf zu schlagen.

Sectionsergebniss: Ekchymosen im linken Herzen, unter der Lungenpleura und in der mittleren Partie des Dünndarmes. Ferner eine aussergewöhnlich starke Röthung des ganzen Dickdarmes. Sonst aber negativer Befund.

Versuch III. Weil in den beiden erwähnten Fällen die Dosis zu hoch gegriffen war, gab ich einer anderen Katze von 3450 Grm. Gewicht nur 0,23 Grm. von dem gleichen Extract wie in den eben erwähnten Experimenten.

I. Tag.

5 h 10 m Injection in die Jugularvene vollendet.

6 h 10 m Ausser einem trägen Hinkauern zeigte die Katze keine Symptome der Mutterkornvergiftung.

II. Tag.

5 h 30 m P. 152. R. 28. Injection von 0,23 Grm. Extract in die zweite Vena jugularis. Nach der Einspritzung reagirt das Thier noch auf Alles, spitzt auf jedes Geräusch die Ohren, dreht den Kopf um. Kein Speichelfluss, seltene Leckbewegungen.

6 h — m Reichliche Entleerung der Blase. Das Thier ist schon sehr apathisch geworden. Beim Kneifen des Schwanzes wird derselbe nicht mehr angezogen. Das Thier selbst bleibt regungslos in der Lage, die man ihm gibt. Gezwungen, sich etwas fortzubewegen, kann sich das Thier noch weiter helfen, aber es macht sich beim Gehen ein deutliches Schwanken und Einknicken mit den Hinterbeinen bemerkbar.

Digitized by Google

6 h 20 m mehrmals wiederholte leichte Zuckungen der beiden Hinterextremitäten, besonders deutlich rechts. Das Thier liegt dabei auf der linken Seite. Auf Drücken der Hinterpfoten ist die Katze nicht dazu zu bringen sich aufzurichten. Dabei sieht und hört sie gut und reagirt, wenn man sie am Kopf anfasst.

6 h 30 m Abgang von breiigen Fäcalmassen.

6 h 50 m Auf Reizung der Pfotenspitzen mit Inductionsschlägen erhebt sich die Katze noch und geht hin- und herschwankend und dabei öfters zur Seite hinfallend in eine Ecke des Zimmers.

III. Tag.

Das Thier kann wieder gehen, bekommt

4 h 30 m 0,34 Grm. in die Vena mediana des linken Vorderbeines injicirt.

Bis 6 h. ist die Katze noch nicht gelähmt, Puls (180) und Respiration sehr beschleunigt. Doch war beides schon vor dieser letzten Injection sehr frequent gewesen.

6 h — m bekommt sie nochmals 0,23 Grm. des in Wasser gelösten Extractes.

6 h 30 m vollkommene Parese. Nur bei sehr starkem Treten auf den Schwanz reagirt sie noch ganz schwach. Beim Versuche zu gehen fällt sie immer gleich nieder und taumelt von einer Seite auf die andere. Pupillen sehr weit. Wiederholte Entleerung von halbfesten Fäcalmassen.

9 h — m kann sie die Hinterbeine gar nicht mehr bewegen, die Vorderpfoten nur noch ganz wenig. Sie kann sich nicht mehr aufrichten, sondern bleibt in jeder unbequemen Lage platt auf der Erde. Puls 180.

Das Thier ist in einem Stadium so hochgradiger Lähmung angelangt, dass jeden Augenblick der Exitus letalis zu erwarten ist. Bis

11 h 30 m Nachts war sie ruhig auf der Seite liegen geblieben. Am Morgen des IV. Tages war sie aus dem Käfig weg, circa 1 Meter hinunter gesprungen oder gefallen und hatte sich in einer Ecke des Zimmers verkrochen. Die Parese der Hinterextremitäten war am Morgen noch sehr deutlich, noch immer das Hin- und Herschwanken des Hinterkörpers beim Gehen vorhanden. Sonst lag sie apathisch da.

Am Nachmittag geniesst sie etwas Milch. Der Gang ist etwas besser geworden, aber es scheint ihr das Gehen sehr sauer zu werden, denn zu mehr als ein paar Schritten ist sie nicht zu bewegen. Immer legt sie sich gleich wieder hin.

Am folgenden Tage starb sie, ohne dass etwas Weiteres geschehen wäre. Leider fand ich die Katze zur Section nicht mehr vor.

In mehreren anderen Fällen waren die Versuche nicht so gut geglückt, weil die sich allmählich entwickelnde Lähmung den gewünschten Grad überschritt und die Thiere rasch unter Convulsionen starben, oder in noch anderen Versuchen war die Dosis nicht so stark, dass die Thiere ordentlich gelähmt wurden.

Digitized by Google

Mit der Annahme, dass die Parese die hauptsächlichste Wirkung des Secale cornutum sei, stehe ich vollkommen im Einklange mit allen früheren Angaben über die Erscheinungen im Experimente und in den Ergotismusepidemien. Absichtlich will ich aber diese bekannten Symptome und die früheren Arbeiten hier nicht weiter citiren.

Ich hoffe, durch meine Versuche den Leser von der Identität der Erscheinung beim Frosche und beim Säugethiere überzeugt zu haben, und ich möchte durch diese hauptsächliche Wirkung der wässrigen Extracte auch die meisten Erscheinungen des Ergotismus erklären. Wir haben alle einzelnen Symptome der Kriebelkrankheit sehen können, mit Ausnahme der Gangrän. Nun glaube ich aber, dass man diese Erscheinung am richtigsten auf indirecte Weise erklärt. Es weiss jeder Arzt, wie grosse Sorgfalt es braucht, um gelähmte und anästhetische Körpertheile vor Decubitus und Brand zu schützen. Was die Erscheinung des Ergotismus gangraenosus anbetrifft, so will ich nur daran erinnern, dass beim Menschen die Gangrän fast nur an den Unterextremitäten zu Stande kam, also an den Körpertheilen, auf welche der Druck der Rumpflast am meisten einwirkt. Wenn man die Gangrän durch eine Gefässwirkung erklären wollte, so wäre es nicht einzusehen, warum nicht einmal irgend eine beliebige Körperpartie brandig werden sollte, auf welche mechanische Schädlichkeiten nicht gerade einwirken können. In den Thierexperimenten waren es bei Ferkeln die Ohren und Beine, bei Vögeln Schnabel, Kamm und Flügel, die brandig abstarben, und dies sind gerade die Partien, welche äusseren Insulten und dem Druck der Rumpflast beim Anstossen und Hinfallen der Thiere sehr leicht ausgesetzt sind.

Unter den arzneilichen Wirkungen des Mutterkorns ist die anerkannteste die Wehenverstärkung während der Geburt. Das Hauptresultat unserer Experimente war der Nachweis, dass die in Wasser löslichen Bestandtheile des Secale cornutum wesentlich ein Rückenmarksgift seien, die aber selbst in einer Dosis, welche Säugethiere zur vollkommensten Lähmung bringt, doch das Nervencentrum der Respiration und des Herzens nur wenig resp. spät angreifen. Dass nach grösseren Gaben der tödtliche Ausgang einem Weiterschreiten der Lähmung auf das Centrum der Herzbewegung und der Respiration zuzuschreiben ist, machen die erwähnten Versuche wahrscheinlich. Hingegen bleibt noch vorbehalten zu beweisen, dass die lähmende Substanz auch die Arzneiwirkungen des Mutterkorns und also gerade die Wehenverstärkung bei der Geburt veranlasse. Nach den Erscheinungen der Lähmung bei den willkürlichen Muskeln sollte

Digitized by Google

man auch für den Uterus während der Geburt eher eine Erschlaffung als eine verstärkte Contraction erwarten. Einige Anhaltspunkte zu einer Erklärung der wehenverstärkenden Wirkung des Mutterkorns geben uns die Untersuchungen von Goltz, dass im Lendenmarke der Säugethiere ein Nervencentrum für die Uterusbewegung sich befindet. Hoffentlich wird es auch noch gelingen, diese Auffassung durch das Experiment zu bestätigen.

Directe Experimente über diese Wirkung habe ich nicht anstellen können. In dem Versuche Wernich's war die Uteruscontraction nicht so ausgeprägt, wie das Schlesinger*) und Oser**) bei ihren Experimenten angeben. Bei den Sectionen war mir auffällig, dass die Blase immer straff contrahirt und vollkommen leer war. Doch möchte ich es nicht als meine Meinung hinstellen, dass die Urinblase in Folge des Secale contrahirt gewesen. Ohnehin stehe ich darin nicht im Einklang mit Wernich, der die Blase zuweilen gefüllt fand, und es lässt sich demgemäss der erwähnte Sectionsbefund für einmal nicht im Sinne der obigen Theorie verwerthen.

Für die blutstillende Wirkung habe ich freilich gar keine Anhaltspunkte. Bei einer allgemeinen Lähmung sollte man annehmen können, dass die Füllung der Gefässe, besonders der Venen, die Norm weit übersteige und so indirect eine arterielle Blutleere entstünde; ferner, dass in Folge der Calibervergrösserung in den Arterien die Stromgeschwindigkeit abnehme. Aber was ich an Arterienerweiterung beobachten konnte, ist nicht auf Rechnung des Secale cornutum zu setzen, denn die Controllversuche mit einfachem Festbinden ergaben ein gleiches Resultat. Dieselbe Unsicherheit für die Deutung besteht beim Zählen des Pulses der Versuchsthiere und es bleiben in dieser Hinsicht nur die Angaben Arnal's***) übrig, die er vom Experiment an seiner Person angibt. Er fand den Herzpuls langsamer werden nach Secalegenuss und ruhigem Verhalten, als es der Fall war bei Ruhe ohne Mutterkorn.

Keinen besseren Aufschluss über die Frage der Blutstillung geben die directen Messungen des Blutdruckes. Wenn wir darin vorerst den Angaben von Holmes folgen, so frappirt es, dass dieser Forscher unter 23 Versuchen 21 Mal ein primäres Absinken unmittelbar nach der Injection eintreten sah. Es entsprach diese Druckvermin-

*) Ueber Reflexbewegungen des Uterus. Med. Jahrb. 1873. I. Band.

**) Schlesinger und Oser, Experimentelle Untersuchungen über Uterusbewegungen. Med Jahrb. 1872.

***) Bericht an die Pariser Akademie. 1848.

Digitized by Google

derung gerade dem Stadium, in welchem unter dem Mikroskop die Schwimmhautarterien des Frosches sich zu contrahiren pflegen. Jedermann erwartet bei der Gefässverengerung eine Blutdrucksteigerung.*) Nachdem aber das Absinken sich oft wiederholte, suchte Holmes die Deutung in einer Verengerung der Lungenarterien und er konnte durch andere Experimente, bei denen er einzelne Gefässpartien der Lunge unwegsam machte, ein gleiches Resultat erzielen. Für den weiteren Verlauf trat Unruhe und Schreien der Thiere, dann Ruhe ein, und in die Ruhepause fällt ein allmähliches Ansteigen selbst bis über die anfängliche Druckhöhe hinaus. Unter den 23 Blutdruckversuchen blieb diese secundäre Steigerung nur bei sechs Thieren aus, von denen vier durch frühere Operationen oder Krankheiten geschwächt waren. Es sind diese Resultate einer secundären Steigerung geradezu unsern Erwartungen zuwider, da wir bei der allgemeinen Lähmung eher ein Absinken erwarten würden, wie dies Haudelin (l. c. p. 31) gefunden hat.

Ueber den wirksamen Bestandtheil des Mutterkorns.

Bei den Versuchen, gute Secaleextracte zu bereiten, die uns einigermaassen dem Ziele näher bringen könnten, den wirksamen Bestandtheil des Mutterkorns rein darzustellen, sind viele höchst unangenehme Erfahrungen zu machen gewesen.

Was wir über das wirksame Princip im Mutterkorn genau wissen, ist die Löslichkeit in Wasser und die Unlöslichkeit in absolutem Alkohol. Von allen Seiten wurde auch auf die äusserst leichte Zersetzlichkeit hingewiesen, die ich nach mehreren Erfahrungen bestätigen kann. Da Haudelin zu seinen Auszügen Alkohol von 90 pCt. genommen hatte, so ist die geringe Wirkung bei Säugethieren (nur Speichelfluss und Erbrechen) wahrscheinlich am richtigsten so zu deuten, dass durch den Wassergehalt von 10 pCt. noch etwas vom Wirksamen mit überging, was die Säugethiere unerheblich afficirte, die Frösche aber noch zu lähmen vermochte.

Ich habe das Mutterkorn mit reinem absoluten Alkohol ausgezogen, der, trotzdem das Präparat schon entfettet sein sollte, noch eine erhebliche Quantität fettes Oel aufnahm. Versuche mit dem in destillirtem Wasser löslichen Theil dieses Extracts (nach vollständigem Verjagen des Alkohols) ergaben keine Lähmung, und ebensowenig schien der fettige Rückstand irgend einen Einfluss auf Thiere zu haben.

---

*) Siehe Klebs, Virchow's Archiv. Bd. 32. S 490 u. ff.

Digitized by Google

Bei den Versuchen zur Reinigung der Extracte stellte sich nun zuerst heraus, dass die dunkle Farbe immer mehr zunahm bei längerem Erhitzen der Wasserauszüge. Die ganz concentrirten Lösungen von kaltem Wasser hatten dieselbe Farbe wie fein gemahlenes Mutterkorn, die concentrirten Abkochungen eine röthlich-violette Nuance. Von beiden stellte ich Proben auf das Wasserbad und konnte die Erfahrung machen, dass sie sich schon nach einer Stunde zu bräunen anfingen.

Mehr wie einmal, wenn ich Extracte in grösserem Maassstabe hergestellt hatte, wobei die Wirksamkeit vor Beginn der ganzen Procedur constatirt worden war, hatte die eingeengte wässrige Lösung keinen Effect mehr auf die Frösche. Ich glaube aus diesen Versuchen schliessen zu dürfen, dass die Zersetzung um so rascher eintritt, je höher die Temperatur ist, und bei niedriger Temperatur, je länger dieselbe einwirkt.

Daraus erklären sich nun die so vielfach erhobenen Klagen über die Inconstanz der officinellen Extracte. Ich habe Lösungen derselben von 2,5 Grm. auf 10 Wasser versucht, bei denen auf die gewöhnliche Dosis von einer Pravaz'schen Spritze die Frösche gar nicht oder nur sehr langsam afficirt wurden, während das gleiche Quantum eines ganz gewöhnlichen Auszugs mit kaltem Wasser stets genügte, den Frosch in einer Stunde complet zu lähmen. Man sieht daraus, dass bei der Herstellung der Extracte durch das Einengen die Wirksamkeit nicht erhöht wurde, sondern ganz erheblich verloren ging. Die Behauptung, dass die Hitze eine Zerstörung des Ergotins herbeiführe, habe ich schon in der Literatur gefunden. Dietz*) macht in seiner vorzüglichen Arbeit, auf Versuche gestützt, die Bemerkung: „Durch die Einwirkung einer höheren Temperatur verliert das Mutterkorn seine wirksamen Bestandtheile."

Nach den Angaben Haudelin's, dass Bleiessig den wirksamen Stoff nicht fälle, versetzte ich ohne Ausnahme die wässrigen Auszüge zur weiteren Reinigung mit basischem Bleiacetat; nachher wurde bei möglichst niedriger Temperatur — in vielen Fällen unter der Luftpumpe bei Zimmerwärme — eingeengt und mit absolutem Alkohol gefällt. Das waren die Extracte, die z. B. zu den drei erwähnten Experimenten mit Katzen gedient hatten.

In einem Falle war beim Neutralisiren ein klein wenig Natron in Ueberschuss hinzugekommen, so dass die Flüssigkeit ganz leicht alkalisch reagirte. Hier war nach dem Verdunsten des Wassers, wozu

*) Versuche über die Wirkung des Mutterkorns. Tübingen 1831. S. 37.

Digitized by Google

die Flüssigkeit auf die Platte des Wasserbades gestellt wurde, die Wirksamkeit des eingeengten Extractes gleich 0; dazu war dasselbe eine hässliche dunkle Schmiere geworden.

Um dem Grunde dieser Zersetzung auf die Spur zu kommen, versetzte ich in einem Kölbchen eine Portion wiederum mit so viel Natronlauge, dass diese Portion Flüssigkeit eine schwach alkalische Reaction bekam, und stellte dies mit einem zweiten Glase von gewöhnlichem wässrigen Infuse auf das Wasserbad. Schon am folgenden Tage bräunten sich beide; aber ein Unterschied machte sich doch sehr bald geltend und das natronhaltige Mutterkornextract wurde bald viel dunkler und war nach 6 Tagen schwarzbraun geworden. Dabei war es sauer geworden und zeigte sich zu 1 Spritze gegeben beim Frosch nicht so wirksam, wie das einfach erwärmte.

Nach dem Ausfällen mit Bleiessig hatten die wässrigen Auszüge jedesmal nur noch eine bernsteinhelle Färbung; aber da es mir in Ermangelung eines Vacuumapparates nicht möglich war, bei niedriger Temperatur einzudampfen, so nahm die Lösung beim Erwärmen immer wieder eine dunklere Farbe an, als es der blossen Concentration entsprach. Vortheilhafter war für das Präparat das Einengen unter der Luftpumpe; aber es ist dabei einfach unmöglich grössere Quantitäten herzustellen, ganz abgesehen von dem grossen Aufwand an Zeit, welchen diese Methode nöthig macht. So war ich eben immer wieder gezwungen, bei geringer Wärme einzudampfen.

Die nach den oben gegebenen Vorschriften hergestellten Extracte waren den Fröschen sehr empfindlich; in einzelnen Versuchen waren die Thiere schon nach 15 Minuten lahm, ohne aber dabei irgend ein von dem typischen Verlauf der Ergotinvergiftung abweichendes Symptom zu zeigen.

Obschon ich stets die Extracte vor den Thierversuchen gut trocknete und mich durch den Geruch überzeugte, dass aller Alkohol verdunstet sei, so nahm ich mir doch zur vollen Sicherheit die Zeit, in einzelnen Proben die durch Alkohol gefällten Extracte vor der Injection mit dem Lösungsmittel kurze Zeit zu kochen, um so den Alkohol sicher zu verjagen. Da auch diese wirksam blieben, muss jener Einwand fallen, als sei die Lähmung bei den Extracten vom anhaftenden Alkohol abhängig, und zugleich zeigt sich dabei, dass ein vorübergehendes Erhitzen die Wirksamkeit nicht ganz aufhebt.

Jedermann, der die Secale-Literatur der letzten Jahre kennt, wird mich nun fragen, wie weit die von Wernich empfohlene Diffusion zur Verbesserung der Extracte geeignet sei. Dass es nach

Digitized by Google

Wernich's Maassstab — nämlich der Gefässverengerung — ausserordentlich wirksam sei, kann ich vollkommen bestätigen. Aber mit seiner Deutung über den Werth dieser Erscheinung sind wir, wie schon erwähnt, nicht einverstanden.

Durch die Güte des Herrn Professor Gusserow bin ich in den Besitz von Wernich'schem Ergotin gekommen, welches direct aus der Augusta-Apotheke in Berlin bezogen worden war. Es war im äusseren Ansehen dieselbe schwarze Schmiere, wie das officinelle wässrige Extract. Die Lähmung trat bei Injection von 0,025 Extract in 1 C.-C. Wasser gelöst sehr rasch ein, aber es folgte darauf der Tod der Thiere, der nur dem grossen Gehalt an Salzen zugeschrieben werden muss. Ich habe viel grössere Mengen meiner sonst intensiv wirkenden Extracte und vom Ergotin Bonjeau den Fröschen injicirt, ohne dieselben sterben zu sehen. Wie sich die Aschenlösungen verhalten, habe ich oben schon angegeben. Es gehen also bei der Diffusion sehr viel Salze durch, welche allein schon genügen, die Frösche zu lähmen und zu tödten (siehe die oben beschriebenen Versuche mit Salzlösungen). Allerdings habe ich bei meinen stärker wirkenden Substanzen auch tödtliche Vergiftungen gesehen, aber es konnte bei diesen von dem Aschengehalt als Ursache der Lähmung gar nicht mehr die Rede sein, und dann machte sich bei diesem Tod ein deutlicher Unterschied geltend gegenüber dem Exitus letalis bei Injection von Salzlösungen.

Es war nun natürlicher Weise mein Hauptbestreben dahin gerichtet, die lähmende Substanz zu isoliren, und es wurden zu diesem Zwecke die verschiedensten Fällungsmittel versucht, ohne dass durch diese ein Resultat erzielt worden wäre. Aus den Filtraten liess sich der wirksame Bestandtheil stets wieder durch Alkohol niederschlagen, falls jene nicht zu verdünnt waren. Diese Fällungen der concentrirten wässrigen Lösungen des in der oben angegebenen Weise hergestellten Extractes wurden zunächst in der Weise ausgeführt, dass die ersten Antheile des entstandenen Niederschlages entfernt und dann durch erneuerten Zusatz von absolutem Alkohol der grösste Theil des Fällbaren niedergeschlagen wurde. Mit letzterem wiederholte ich dieselbe Procedur und erhielt in dieser Weise eine hellgelbe, in sehr wenig Wasser lösliche, jedoch nicht hygroskopische Masse, welche an Fröschen jene charakteristische Lähmung hervorbrachte.

Eine genauere Untersuchung dieser Substanz ergab ihre Fällbarkeit durch Bleiessig bei Gegenwart von Ammoniak, während die wässrige Lösung ohne Zusatz des letztereren keinen Niederschlag gab.

Digitized by Google

Es wurde der auf dem Filter gut ausgewaschene Niederschlag in sehr wenig Wasser vertheilt, mit Schwefelwasserstoff zersetzt und das Filtrat vom Schwefelblei, welches man durch Auswaschen nicht zu sehr verdünnen darf, durch Zusatz grösserer Mengen von absolutem Alkohol gefällt. Es entsteht hierbei ein amorpher Niederschlag, der zuweilen fast weiss, meist aber gelblich ist und sich in kurzer Zeit am Glase fest absetzt, so dass der Alkohol abgegossen und die Masse mit neuen Mengen des letzteren abgespült werden kann. Sie ist nach dem völligen Verjagen des Alkohols — bei gelinder Wärme, unter Anwendung eines Luftstromes und gleichzeitigem Zusatz von etwas Wasser oder durch Eintrocknen — in Wasser in allen Verhältnissen löslich und reagirt sauer. Die wässrige, mit Natron sorgfältig neutralisirte, Lösung bringt an Fröschen die oft erwähnte Lähmung hervor. Dieselbe tritt sehr allmählich ein und erreicht das Höhenstadium oft erst nach mehreren Stunden. Es ist dieses späte Eintreten der Wirkung für diesen Mutterkornbestandtheil charakteristisch. Andere wirksame Bestandtheile scheint das von mir verarbeitete Mutterkorn nicht zu enthalten, obgleich basische Körper, wie sie wiederholt von Anderen gefunden sind, auch von mir beobachtet und dargestellt werden konnten.

Die Löslichkeit dieses wirksamen Mutterkornbestandtheiles im verdünnten Alkohol, die ungefähr dem Procentgehalt des letzteren entspricht, macht es nöthig, sich sehr concentrirte Filtratlösungen zu verschaffen, oder eine sehr grosse Quantität absoluten Alkohols zu verwenden. Wenn ich es versuchte, die Filtratlösung auf dem Wasserbade einzuengen, um beiden Eventualitäten auszuweichen, so bräunte sich die Lösung regelmässig, ohne aber an Wirksamkeit besonders zu verlieren. Wahrscheinlich wäre eine grössere Concentration ohne diesen Nachtheil mit einem Vacuumapparate zu erreichen, der mir aber nicht zu Gebote stand. Da die saure Reaction nach Wiederauflösen und Wiederfällen bestehen blieb, so ist es wohl sicher, dass sie nicht von der Essigsäure herkomme. Es ist danach das wirksame Princip eine Säure. Bekanntlich ist eine gleiche Angabe schon vor mir von Wernich gemacht worden; aber seine Begründung wurde von Buchheim widerlegt.

Die vom Alkohol gefällte, zähe Masse lässt sich über Schwefelsäure trocknen und dann pulverisiren, aber sie verliert dabei allmählich an Wirksamkeit. An der Luft klebt sie leicht wieder zusammen. Beim Erhitzen bläht sie sich stark auf und riecht nach verbranntem Brode. Dies führte mich auf den Gedanken, dass vielleicht Kleber, der spurweise ins Bleifiltrat übergehen könnte, dies

Digitized by Google

bedinge. Es kann aber kein Kleber dabei sein, weil die Xanthoproteïnreaction und das Kochen mit dem Millonschen Reagens ein negatives Resultat ergaben. Das Kochen unseres Präparates mit Alkalien und Kupfersulphatlösung ergibt keine Violettfärbung (Peptonreaction), dagegen macht ein Zusatz von Essigsäure und Ferrocyankalium einen weissen Niederschlag.*) Beim Veraschen bleibt noch eine sehr geringe Quantität unorganische Substanz (Erdalkalien) zurück.

Unser Präparat ist stickstoffhaltig; Gerbsäure bringt in concentrirter Lösung einen Niederschlag hervor, der sich im Ueberschuss von Wasser wieder löst. Quecksilberchlorid, mit welchem Wenzell seine Alkaloide Ergotin und Ecbolin ausfällte, gibt keinen Niederschlag. Durch Natriumcarbonat wird der Sublimat aus dieser Lösung nicht mehr gefällt.

Phosphorwolframsäure mit Schwefelsäure erzeugt einen Niederschlag, ebenso Silbernitrat; dagegen machen Phosphormolybdänsäure und Barythydrat keine Fällung.

Wie ich schon gelegentlich angedeutet habe, gedenke ich diese Untersuchungen weiter zu verfolgen und ich möchte mir das Thema ausdrücklich vorbehalten, um namentlich noch die therapeutische Wirksamkeit dieses Stoffes zu prüfen.

---

*) Der Ansicht von Buchheim, dass der wirksame Bestandtheil des Mutterkorns ein Umwandlungsproduct des Roggenklebers sei, widersprechen die Resultate der vorliegenden Untersuchungen in keiner Weise. Die Eigenschaften des von mir erhaltenen wirksamen Bestandtheiles scheinen diese Ansicht eher zu bestätigen.

Digitized by Google

XVIII.

Beiträge zur Kenntniss der pathogenen Schistomyceten.

Von

Professor E. Klebs.

(6. Abhandlung. Fortsetzung von Bd. IV. S. 247.)

(Hierzu Tafel V.)

VII. Die Monadinen.

§ 1. Einleitende Bemerkungen. Gang der Untersuchung und Darstellung der gewonnenen Resultate.

Es ist schon früher (d. Bd. S. 212) in der vorläufigen, allgemeinen Charakteristik dieses Schistomyceten-Genus auf das ausserordentlich häufige Vorkommen der lebhaft schwärmenden Monaden und Vibrionen in der Natur ausserhalb des menschlichen oder thierischen Organismus hingewiesen worden und alle diejenigen, welche sich mit der Untersuchung der durch natürliche Implantation entstehenden Fäulniss beschäftigt haben, begegnen diesen Organismen, welche gemeinhin indess als Entwicklungszustände, Jugendformen der ruhenden, Häutchen oder Ballen bildenden Formen betrachtet wurden. Die in der vorigen Abhandlung angeführten Thatsachen werden genügen, um die generelle Verschiedenheit zwischen den Monadinen und Mikrosporinen festzustellen. Wo die Formen der Organismen, ihre Lebensfähigkeit, die nothwendigen Ernährungsbedingungen, wie die Ursachen ihres Absterbens so radical verschieden sind, kann man nicht mehr daran zweifeln, dass man es mit durchaus verschiedenartigen Organismen zu thun hat.

Eben dieses häufige Vorkommen auf organischen Substanzen, die Schwierigkeit, die letzteren vor dem Auftreten der Monadinen zu schützen, sind die Ursache gewesen, dass man denselben eben so gut wie den Maden und anderen auf faulenden Substanzen bemerkten Organismen eine Entstehung aus den sich zersetzenden unbelebten Substanzen andichtete. Wenn man aber diese Fabel zulässt, so lag auch nichts näher, als dieselbe auf den menschlichen und thierischen

Digitized by Google

Organismus zu übertragen und anzunehmen, dass schon eine gewisse Abschwächung der vitalen Processe hinreicht, um denselben Vorgang spontaner Zersetzung und Urzeugung auch innerhalb des lebenden Körpers zu Stande kommen zu lassen.

In Anbetracht dieser Verhältnisse schien es geboten, zunächst das Vorkommen dieser Schistomyceten im Organismus einer erneuerten Prüfung zu unterziehen. Dann aber musste diese Untersuchung auch die Fingerzeige liefern, um den pathogenen Beziehungen derselben auf die Spur zu kommen.

Bekanntlich hat Billroth in seinem Buche über Coccobacteria sich auf Grund derartiger Versuche für die Pangenese*) dieser Bildungen ausgesprochen. Ich habe bereits die principiellen Schwächen dieser Untersuchung und die Schwierigkeit, ihnen zu begegnen, hervorgehoben. Nichtsdestoweniger muss nochmals auf diesen Gegenstand zurückgekommen werden und werde ich zeigen, dass bei Anwendung besserer Methoden sich die Resultate vollständig anders gestalten, ja dass bei Berücksichtigung der Fehlerquellen, welche nothwendig den Billroth'schen Versuchen anhafteten, auch die Deutung dieser für unsere Auffassung sich bedeutend günstiger gestaltet.

Die Sonderung der Monadinen von den Mikrosporinen musste hierbei, wie zu erwarten stand, nicht unwichtige Anzeichen für die Zusammengehörigkeit gewisser Processe und die Sonderung anderer ergeben, und dann schien es geboten, den Ein- und Austrittsstellen der Monadinen in derartigen Processen nachzuforschen, sowie etwaigen Ablagerungsstätten im Organismus.

Der Gang dieser Untersuchung ist demnach ein im Wesentlichen umgekehrter wie bei den Mikrosporinenkrankheiten; während wir bei diesen von der anatomischen Untersuchung der abgestorbenen und erhärteten Gewebe ausgingen, liefert hier die Durchforschung der möglichst frischen flüssigen Theile des Organismus die ersten Andeutungen, von denen ausgehend die Natur und der Zusammenhang der tieferen anatomischen Störungen erkannt werden muss. In der That wird sich dann durch Vergleichung einer grösseren Anzahl von Obductionsbefunden solcher monadistischer Affectionen ein ungeahntes Combinationsverhältniss zwischen sog. chronischen und acuten Entzündungen herausstellen.

Hieraus ergibt sich der natürliche Gang der Darstellung: zuerst wird das Vorkommen von Monaden (resp. Mikrosporinen) in Leichen überhaupt untersucht, sodann die Verbreitung der ersteren in den

*) Allgegenwart und -Erzeugung im Organismus; doch weniger bestimmt, als Béchamps und Karsten.

Digitized by Google

betreffenden Fällen und hierbei zugleich durch Controllversuche die Wirksamkeit dieser Organismen zur Erzeugung pathologischer Zustände geprüft.

§ 2. *Die Untersuchung auf Monadinen und Mikrosporinen in Leichenflüssigkeiten.*

Dass diese Untersuchungen nur dann Aussicht haben, das wahre Sachverhältniss zu ergeben, wenn in strengster Weise eine spätere Verunreinigung der zu untersuchenden Leichenflüssigkeiten vermieden wird, habe ich schon früher hervorgehoben. Um dieser Anforderung möglichst zu entsprechen, bin ich in folgender Weise verfahren: Zunächst habe ich die Untersuchungen in der kühleren Jahreszeit unternommen, da ich voraussetzen musste, dass in den heissesten Sommermonaten eine zufällige Verunreinigung der zu untersuchenden Substanzen leichter erfolgen möchte. Um aber andererseits dem Einwand einer mangelhafteren Entwicklung der Keime in Folge der niedrigeren Temperatur zu begegnen, habe ich die, vor späterer Verunreinigung absolut verwahrten Substanzen zu verschiedenen Zeiten nach ihrer Gewinnung untersucht und z. Th. im frischen Zustande, z. Th. erst nach Wochen die betreffenden Objecte controllirt. Im letzteren Fall, bei späterer Untersuchung, kommt noch der Vortheil dazu, dass in Folge ihrer stärkeren Vermehrung die Anwesenheit der zuerst spärlichen Organismen schon makroskopisch constatirt werden kann.

Unser Verfahren war folgendes:

1) Verwendung möglichst frischer Leichen, in den ersten Fällen 10—12 Stunden und noch weniger nach dem Tode. Später hat es sich indess herausgestellt, dass eine längere, ca. 24stündige Aufbewahrung in einem kühlen Keller, dessen Temperatur im heissesten Sommer 15—16° C. nicht überschreitet, die Verhältnisse nicht wesentlich verändert.

2) Die Leichen werden gewöhnlich in einem besonderen Zimmer, in welchem nur selten obducirt wird, aufgelegt, nachdem der marmorne Sectionstisch sorgfältig mit Lösung von hypermangansaurem Kali gereinigt ist. Die Reinigung der Leiche selbst geschieht dann theils durch Abwaschen mit derselben Lösung, theils durch einen starken Sprühregen, welcher letztere bei der Eröffnung der Körperhöhlen niemals versäumt werden darf. Die Befeuchtung der Oberflächen der Organe mit dieser stark verdünnten Lösung ist keine sehr bedeutende und verhindert die rasche Zersetzung derselben eine vollständige Zerstörung etwa vorhandener Keime. Werden dann die Höhlen der Organe selbst geöffnet, aus welchen die Flüssig-

Digitized by Google

keiten entnommen werden sollen, so wird dem Sprühregen, was bei unseren Apparaten bequem ausgeführt werden kann, eine Richtung nach oben gegeben, so dass derselbe im Bogen über den Körpertheil fortgeht, ohne diesen direct zu treffen.

3) Die Eröffnung der Höhlen wurde nur mit frisch geschliffenen Instrumenten vorgenommen, welche entweder unmittelbar vorher geglüht oder, gewöhnlich, in übermangansaurer Lösung sich befanden, die auch zu häufiger Reinigung der Hände bei dieser Operation verwandt wurde.

4) Zum Aufsammeln der Flüssigkeiten dienten ausschliesslich lange spindelförmige Glasröhren, welche jedesmal bei der Section selbst dargestellt und beiderseits in dünne leicht abbrechbare Spitzen oder auch leicht kolbig angeschwollene Enden ausgezogen wurden. Die letztere Form ist namentlich zweckmässig, indem der dünnere Hals bei leichtem Druck, selbst auf weicheren Geweben, in der Flüssigkeit selbst abgebrochen werden kann. Der weitere Theil des Spindelrohres wird so kurz genommen, dass er bei der Erhitzung des Glasrohres stark erhitzt wird. Prüfung mit dem Finger genügt hier. Werden die Enden sofort beim Ausziehen des Rohres zugeschmolzen, so ist die Luft im Innern desselben so stark verdünnt, dass nach dem Abbrechen einer Spitze in der Flüssigkeit, diese letzte sofort aufsteigt und etwa die Hälfte des Rohres erfüllt.*) Die andere Hälfte ist mit vorher erhitzter und dadurch gereinigter Luft erfüllt. Sodann wird die Spitze aus der Flüssigkeit herausgezogen und, unter dem Spray, dicht am Gewinnungsort über einer Gaslampe zugeschmolzen, so dass auch ein Theil der aufgesogenen Flüssigkeit verdampft und ihr Rückstand verkohlt. Wegen der Länge und Dünne des Rohres und der eingeschmolzenen Flüssigkeit verbreitet sich diese, die Keime zerstörende Erhitzung nur wenig weit in der letzteren, vernichtet aber jedenfalls solche Keime, welche trotz aller Vorsichtsmaassregeln sich an das offene Ende der Röhre in dem Augenblicke angesetzt haben mögen, der zwischen dem Herausziehen der Röhre und ihrem Zuschmelzen verflossen ist.

Dass es auf diese Weise möglich ist, die verschiedenen Körper-

*) Schon mangelhafter, aber nicht immer zu vermeiden ist es, wenn man nach Abbrechen der oberen Spitze durch Saugen das Aufsteigen der Flüssigkeit in dem Rohre fördern muss. Es geschieht dies leicht, wenn feine Partikeln, Zellen, Fiberfäden etc. die untere enge Oeffnung verlegen. Ich ziehe dann über das obere Ende des Spindelrohres ein enges Kautschukrohr und zersprenge die Spitze in diesem. Der obere dünne Theil des Rohres muss endlich unmittelbar an der spindelförmigen Anschwellung abgeschmolzen werden.

Digitized by Google

flüssigkeiten zu gewinnen, ohne dass spontane Zersetzungen auftreten, bewiesen zahlreiche Fälle, in denen die gesammelten Flüssigkeiten monatelang vollkommen klar blieben, während andere schon nach den ersten 24 Stunden Trübungen zeigten, bedingt durch die Entwicklung von Schistomyceten. Es ist wie die letzteren Fälle lehren, demnach die Entwicklungsfähigkeit solcher Keime durch die Methode der Gewinnung und Aufbewahrung nicht im Mindesten beeinträchtigt.

5) Es wurden in dieser Weise Flüssigkeiten aus den verschiedensten Körperhöhlen gesammelt, Peritoneum, Pericardium, Herzhöhlen, Blut- und Lymphgefässe, Saft der Lymphdrüsen, Bronchen, Darmhöhle, Gehirnhöhlen; doch wurde zur Vergleichung vorzugsweise der Inhalt der Seitenventrikel des Hirns verwendet, welche nach Fortnahme des Schädeldaches und Auseinanderschieben der grossen Hemisphären durch einen kleinen Schnitt in den Balken eröffnet wurden. Bei der Rückenlage der Leiche ist es dann sehr leicht, mit dem Spindelrohr die Flüssigkeit aus dem Hinterhirn herauszuholen. Dass hierbei die relative Sicherheit vor Leichenveränderungen maassgebend war, braucht kaum besonders hervorgehoben zu werden.

So einfach diese Methode ist, so erfordert sie dennoch eine ziemlich grosse manuelle Gewandtheit, um richtig ausgeführt zu werden. Wer nicht scharf in jedem Momente die Bedingungen möglicher Verunreinigung erwägt und sich im Einzelnen darnach richtet, wird auch hierbei Fehlgriffen nicht entgehen. Es gehört somit ein entschiedenes Wollen und eine gewisse Uebung dazu, wie zu jeder Beschäftigung mit der Natur. Erst hierdurch lernen wir, den so überaus einfachen und doch so versteckten Wegen nachzugehen, in denen die belebten Naturkörper sich bewegen, und den Grund ihres Erscheinens zu entdecken.

6) Die Untersuchung der Flüssigkeiten, von denen gewöhnlich mehrere Rohre gesammelt wurden, geschieht in der gewöhnlichen Weise, nur muss die Säuberung der Object- und Deckgläser natürlich sehr sorgfältig geschehen. Ich wende dazu einen Spray von übermangansaurem Kali an, welcher den grössten Theil meines Arbeitsplatzes bestreicht und, wie ich glaube, auch den Arbeitenden vor Erkrankungen sichert. Das Abtrocknen der Gläser geschieht mit Seidenpapier und werden die getrockneten Gläser sofort mit Uhrschalen zugedeckt, um nicht von dem Sprühregen weiter benetzt zu werden. Dann wird das eine Ende des zu untersuchenden Rohres mit frisch geglühter Scheere abgeschnitten, ein Uhrschälchen etwas gehoben und ein Tröpfchen der Flüssigkeit, welches in Folge des

Digitized by Google

Erwärmens des oben geschlossenen Rohres durch die haltenden Finger leicht austritt, auf ein Objectglas fallen gelassen, dasselbe sofort mit dem gereinigten Deckglas zugedeckt. Auch hier erfordert es einige Geschicklichkeit und Uebung, um die der Grösse des Deckglases entsprechende Tropfengrösse zu gewinnen, damit auch bei starker Vergrösserung die ganze Dicke der Schicht untersucht werden kann, ohne durch Berührung des Deckglases Verschiebungen zu bewirken und in der Flüssigkeit Wellen und Strömungen hervorzurufen. Man kann dann durch ruhiges Hin- und Herschieben des Objectes, noch besser durch die Schraubenbewegung der englischen Objecttische eine genaue und vollständige Untersuchung des Objectes erreichen. Zweckmässig ist es, in ganz klaren Flüssigkeiten kleine Luftbläschen einzuschliessen, an deren Rändern die etwa vorhandenen Körnchen sich gewöhnlich zahlreicher anhäufen. Immerhin ist es auch bei sehr sorgfältiger Arbeit zweckmässig, das Resultat von einem anderen, geübten Mikroskopiker controlliren zu lassen.

§ 3. *Resultate der Untersuchung von Hirnventrikelflüssigkeit.*

In der ersten Reihe dieser Versuche habe ich alle wichtigeren Manipulationen selbst gemacht, unter Beihülfe meiner Assistenten, und mit der mikroskopischen Controlle jedes einzelnen Präparates durch Prof. Eppinger. Die Flüssigkeiten wurden vom 12.—23. März d. J. gesammelt, die mikroskopische Untersuchung vom 22. bis 24. März vorgenommen. Die Resultate gehen aus der folgenden Tabelle hervor; die Röhrchen wurden bei der Gewinnung numerirt, die Diagnose erst nach der mikroskopischen Untersuchung eingesehen.

Nummer.	Datum der Section.	Protocoll-Nummer.	Hirnventrikel-Flüssigkeit.	Alter.	Diagnose.
1	10. III.	285	Helle Flüssigkeit, lebhaft bewegliche Monadinen.	56 J.	Phlegmone. Erysipel.
2	12. III.	340*)	Trübe, blasse Flüssigk., enthält blasse (Eiweiss-) Tropfen in grosser Zahl. 0 Mikrococcen.	37 J.	Tetanus rheum. Pneum. lob. sin.
3	18. III.	317	Helle Flüssigkeit; wenig Zellen, zahlreiche Mikr. in kleinen Gruppen.	36 J.	Bronchopneumonia, Absc. renum (Pyelonephritis acutissima, microsporina).

*) Die höhere Nummer dieser Section rührt davon her, dass dieselbe, in ungewöhnlicher Weise angestellt, vergessen wurde, sofort in das Hauptbuch einzutragen.

Digitized by Google

Nummer.	Datum der Section.	Protocoll-Nummer.	Hirnventrikel-Flüssigkeit.	Alter.	Diagnose.
4	18. III.	318	Fl. röthlich; zahlreiche zackige rothe Blutkörperchen, blasse Tropfen von verschied. Grösse. 0 Mikrococcen.	50 J.	Hydronephrose. Hydrothorax, Marasmus senilis.
5	18. III.	319	Blasse, klare Flüssigkeit, rothe und grosse weisse Blutkörperchen. Mikr.-Ketten spärlich, aber schön entwikkelt, einzelne ruhende Bakterien.	49 J.	Acute Sepsis nach Exstirpation eines Carcinoma vulvae.
6	19. III.	326	Flüssigkeit hell, blass und klar. Fettkörnchenzellen, r. Blutk., helle Tropfen. 1 Bakterium, nichts weiter nach langem Suchen.	39 J.	Carc. vesic. felleae, Metast. periton.
7	19. III.	327	Fl. leicht getrübt, farblos, sehr grosse, helle Tropfen, zerfallene w., zackige r. Blutk., blasse kl. Tropfen. 0 Mikrococcen u. Bakt.	21 J.	Typh. abd., Pneum. lobularis.
8	19. III.	328	Gelbliche, klare Flüssigkeit mit weisslichem Bodensatz. Zahllose Monaden u. Vibr. in lebhafter Bewegung.	34 J.	Nephritis interst. recurrens haemorrh. Pericarditis fibrinosa.
9	19. III.	329	Blasse, trübe Flüssigkeit, zahlreiche blasse Tropfen, r. u. w. Blutk., z. Th. verfettet. 0 Mikrococcen.	64 J.	Cat. chron. pulm., Emphysema, Atrophia univ.
10	20. III.	332	Farblose Fl., weisslicher Niederschlag, gr. helle Tropfen, zahlr. w., wenig r. Blutk. 0 Mikrococcen.	31 J.	Stenosis mitralis, Induratio rubra, Infarct. pulm.
11	20. III.	333	Blasse, schwach getrübte Flüss., blasse Tropfen, wenig Zellen. 0 Mikrococcen. (1 bewegl. Doppelkörperch. Epp.)	35 J.	Tuberc., Pneumothorax chron., Pyopericardium.
12	20. III.	334	Blasse, schwach getrübte Flüss., wenig r. Blutk., freie Kerne, viel Tropfen. 0 Mikrococ. (1 unbewegl. Doppelkörperch. Epp.)	70 J.	Tub. pulm. (Cavern., mil. Knoten), tub. Darmgeschwüre.
13	21. III.	336	Blassgelbe, leicht trübe Flüssigk., wenig r. Blutk., viel verfettete Endothelien, in Platten, blasse Tropfen. 0 Mikrococcen.	33 J.	Hepatitis int. chron., Icterus, Hydrops, Syphilis cutanea.
14	23. III.	350	Trübe, blasse Flüssigkeit, zahlreiche verfettete Zellen, enorme Masse lebhaft beweglicher Monadinen.	16 J.	Meningitis supp. acutissima.

Digitized by Google

Es ergibt sich, dass die Hirnventrikelflüssigkeit von Schistomyceten frei war in 9 von 14 Fällen, wenn man auf die bemerkte Anwesenheit eines einzelnen Körperchens, schon wegen der Schwierigkeit der Diagnose, kein Gewicht legt, dagegen reich an Mikrosporinen war in zwei Fällen (No. 5 ac. Sepsis nach einer Operation und No. 3 ac. Pyelonephritis), und Monaden enthielt in zwei Fällen (No. 8 recurrirende, hämorrhagische Nephritis mit fibrin. Pericarditis und No. 14 acute, eitrige Meningitis).

Hieran schloss sich nun sofort eine grössere Versuchsreihe, 44 Fälle umfassend, bei denen das Aufsammeln der Hirnventrikelflüssigkeit von meinen Assistenten, die Anfertigung und Controlle der mikroskopischen Präparate abwechselnd von mir und Eppinger besorgt wurde.*) Ich führe dieselben in etwas kürzerer Weise, nach den Krankheiten geordnet, auf, doch ist ein ausführliches Protocoll der Untersuchung vorhanden; die 44 Fälle wurden vom 21.—31. März d. J. untersucht.

Schistomycetenfrei. Protoc.-No.	Diagnose.	Schistomycetenhaltig. Prot.-No.	Art der Schistomyceten
	I. Tuberculose.		
	Cav., lob. Pneum.	334	Mc. u. Bakt.
	Jauchende Cavern.	337	Mon. (spärlich) (ein Pilzfaden).
344	Chron. ind. Tub. der Lungen.		
345			
	Käsige Lungen- und Mes. Drüsen-Tub. Perf. des Darmes	354	Mon.
	Lungen-Cav., Darmgeschwüre	356	Mon.
360	Chron. Tub. Lunge, Darm.		
	Jauchende Cavernen	370	Mc. u. Bakt.
	Käsige und mil. Tub.	371	Mc.
	Cav., Pneumothorax	377	Mc.
392	Hoden- und Nierentub.		
4	11	7	

*) Wie sehr ich für diese und andere Untersuchungen der sorgfältigen Unterstützung seitens meiner Herren Assistenten Dank schulde, dieses sei hier ausgesprochen. Nur hierdurch liessen sich neben dem grossen Umfange der laufenden Geschäfte ausgedehntere Untersuchungsreihen in untadelhaftester Weise durchführen. Kl.

Digitized by Google

Schistomycetenfrei. Protoc.-No.	Diagnose.	Schistomycetenhaltig. Prot.-No.	Art der Schistomyceten.
	II. Sepsis.		
	Puerperale Sepsis	347	Mc. u. Bakt.
	Nephr. int. Hydrops, Gangrän d. Haut	348	Mc.
	Hernia inc. Peritonit.	349	Mc.
	Strict. recti Peritonit.	351	Mc.
	Luxat. vertebr. Decub.	355	Mon.
	Pyelonephritis	357	Mc. u. Bakt.
	Dynamitverletzung des Kopfes . . .	363	Mon.
	Puerperale Sepsis	373	Mc.
	Gangraena pulm. (Psychose)	380	Mc.
	Phlegmone p. fract. fem.	382	Mc. u. Mon.
	Caries ossis petr. Sinusthrombose . .	386	Mc.
	Puerperale Sepsis	391	Mc.
0	12	12	
	III. Pneumonie.		
339	Pn. lobar. sinistra.		
	Pn. infant. lobaris	353	Mon.
	Pn. duplex (obsol. Tub. Perit. adhaes.)	362	Mon.
	Pn. crouposa	364	Mon.
	Pn. lobar. bilat. (Psychose)	372	Mon.
1	5	4	
	IV. Typhus abdominalis.		
0	3	3	
	V. Verschiedene.		
2	Vitium cordis	4	
1	Carcinoma	1	(Mit Peritonitis).
2	Nephr. chron. granul. (Marasmus) . .	0	
1	Haemorrh. cerebri	0	
0	Hepatit. int. Enceph.	1	
0	Enceph. neonat.	1	
6	16	7	
Sa. 11	44	33	

Digitized by Google

Das Ergebniss ist so übersichtlich und schlagend, als nur irgend zu hoffen stand, eine, wie mir scheint, vollständige Bestätigung der parasitären Theorie der Infectionskrankheiten. Für die septischen Affectionen ergaben, mit den zwei Fällen der ersten Untersuchungsreihe, 14 untersuchte Fälle ein positives Resultat. Nur in zweien derselben sind die Schistomyceten, welche in der Flüssigkeit der Hirnventrikel gefunden wurden, als Monaden bezeichnet, weil einzelne Elemente derselben Bewegungen zeigten, doch geht aus dem früher Mitgetheilten hervor, dass es auch bewegliche Zustände der Mikrosporinen gibt, nur dass dieselben nicht längere Zeit andauern. Ich betrachte daher, da weitere Culturversuche mit diesen Flüssigkeiten nicht angestellt wurden, die Diagnose in diesen zwei Fällen, soweit sie die Artbestimmung der Schistomyceten betrifft, für zweifelhaft, in einem Falle dagegen waren evident beide Formen nebeneinander vorhanden. Somit herrschen bei der septischen Infection die Mikrosporinen, zum Mindesten gesagt, vor, Monadinen treten nur gelegentlich als Complication auf.

Ganz entgegengesetzt verhalten sich die Pneumonien, von denen unter fünf Fällen nur einer eine von Monaden freie Hirnventrikelflüssigkeit aufwies. Die mikroskopischen Bilder sind so unzweideutig, dass selbst Anfänger und in dieser Kunst ungeübte Collegen sehr leicht und sicher die Differenz auffassten. Uebrigens kam uns dieses Resultat keineswegs unerwartet, da die Untersuchungen des Bronchialinhalts von Pneumonikern mir schon seit längerer Zeit die constante Anwesenheit von Monadinen ergeben hatten. Wir fanden demnach diese Organismen, welche wir bisher nur auf den dem Luftzutritt zugänglichen Theilen beobachtet hatten, jetzt tief im Innern des Organismus.

Eben so constant waren unzweifelhaft Mikrococcen in Haufen und Ketten in drei Fällen von Typhus in der Hirnventrikelflüssigkeit enthalten, doch habe ich dieselben absichtlich noch nicht classificirt.

Was die Tuberculose betrifft, so fand sich ein wechselndes, bald positives, bald negatives Ergebniss, jenes bei der acuten miliaren und ulcerösen Form, dieses bei chronischen, bindegewebigen Indurationen und käsigen, nicht fortschreitenden Processen. Die acut miliaren Processe wollen wir hier nicht berücksichtigen, da sie nur einmal und in keinem sehr exquisiten, reinen Fall vorkamen, dagegen ist es eine Thatsache von nicht zu unterschätzender Bedeutung, dass die tuberculöse Ulceration zu denselben Veränderungen und Befunden im Hirnventrikel führt, wie der septische Process, mit anderen Worten: die ulceröse Tuberculose wirkt durch septische

Digitized by Google

Infection. Wir empfehlen diese Thatsache den Praktikern zur Verwerthung.

Die unter der Rubrik: Verschiedene Krankheiten aufgeführten Fälle lassen, zum Theil ihrer geringen Anzahl wegen, keine Schlussfolgerung bezüglich der Bedeutung der vorhandenen Schistomyceten für den besonderen Krankheitsprocess zu, nur die Herzfehler, welche in der Zahl von sechs Fällen vorkamen, ergaben als brauchbares Resultat, dass bald Schistomyceten in der Hirnventrikelflüssigkeit vorhanden waren, bald nicht. Dasselbe kann entweder dahin gedeutet werden, dass das Auftreten dieser Organismen bei Herzaffectionen eine zufällige Complication bildet, oder dass es gewisse Stadien des lange sich hinziehenden Processes sind, in denen diese Organismen vorhanden sind. Wir werden auf diese Frage weiterhin einzugehen haben.

Es geht demnach aus dieser zweiten Versuchsreihe hervor, dass die Schistomyceten in Rücksicht ihres Vorkommens in der Ventrikelflüssigkeit ganz bestimmte Beziehungen zu gewissen Krankheitsprocessen darbieten; einen wesentlichen Unterschied dagegen ergibt die zweite, gegenüber der ersten Reihe, es haben sich die freien Fälle gegenüber denjenigen, in denen Schistomyceten gefunden werden, bedeutend vermindert, eine Veränderung, die aber gleichfalls vollkommen dem Krankheitscharakter parallel geht, indem pneumonische und septische Processe bedeutend zugenommen haben und auch die tuberculösen in der zweiten Periode eine grössere Sterblichkeit zeigten. Auch dieser Parallelismus der beiden Phänomene spricht für ihren inneren Zusammenhang.

Ganz analoge Resultate ergibt, wie schon bemerkt, auch die von Billroth mitgetheilte Untersuchungsreihe (Coccobacteria S. 56), wenn man nur berücksichtigt, dass die mangelhafte Methode der Aufsammlung der Flüssigkeit und die Auswahl der Flüssigkeit postmortale, entweder nach oder vor der Herausnahme aus dem Körper stattfindende Verunreinigung sehr wahrscheinlich macht. Trotzdem ergibt sich das überraschende und mit unseren Erfahrungen vollständig übereinstimmende Resultat, dass Pneumonien und septische Processe das Hauptcontingent derjenigen Fälle bilden, in denen Schistomyceten in der Pericardialflüssigkeit gefunden wurden. Für die übrigen, in geringerer Anzahl beobachteten Krankheitsfälle bildet schon die zu allgemein gehaltene Diagnose ein Hinderniss, um die Resultate nachträglich abzuwägen. Dies gilt namentlich für die Tuberculose, wie ein Vergleich mit unserer Tabelle zeigt.

Digitized by Google

§ 4. Die Monadinen bei Lungenentzündung.

Dass die sog. genuinen, croupösen, resp. lobären Pneumonien den Infectionskrankheiten zugerechnet werden müssen, ist schon von zahlreichen Klinikern anerkannt worden, nachdem die pathol. Anatomen seit langer Zeit dieser Anschauung sich zuneigten, gestützt auf die Constanz der Milzschwellung und der parenchymatösen Degeneration der Nieren und Leber. O. Weber hatte auch experimentell nachgewiesen, dass der Saft pneumonischer Lungen hochgradige pyretogene Eigenschaften besitzt. Was die Verbreitung des Processes angeht, so ist es seit Langem anerkannt, dass derselbe in zeitlich und örtlich begrenzten Herden auftritt, am schärfsten ergibt sich dies in Gebirgsländern, wie die Schweiz, wo einzelne Ortschaften und Thäler plötzlich der Sitz heftigster Pneumonieendemien werden, während die benachbarten Thäler frei bleiben. Diese oft sehr verderblichen, unter dem Namen des „Alpenstichs" bekannten Formen treten auffallend häufig, und vorzugsweise nach heftigem Föhn, auf und sind diejenigen Thäler, in welche der letztere vermöge ihrer Lage hauptsächlich und in grösster Intensität einfällt, besonders berüchtigt wegen dieser Erkrankungen. Ich hebe hier die auf der Südseite des Vierwaldstädter See's gelegenen Thäler, namentlich dasjenige der Reuss mit seinen Querthälern, sodann im Berner Oberland das Hasli- und Gadmerthal hervor.

Ferner hat sich in Folge der genaueren Localstatistik, welche in neuerer Zeit an vielen Orten eingerichtet wurde, ergeben, dass innerhalb der Städte wiederum begrenztere Herde auftreten, Haus- und Gassenepidemien, eine Thatsache, welche namentlich in Basel beobachtet wurde und hier, wenn ich nicht irre, schon von Liebermeister hervorgehoben wurde.

Was die Aetiologie der croupösen Pneumonie betrifft, so hatte man von klinischer Seite ursprünglich das meiste Gewicht auf körperliche Anstrengung, Erhitzung und Erkältung gelegt und mit Recht, da derartige Momente bekanntlich nicht selten der Affection vorangehen. Allein eine Vergleichung der Fälle einzelner Endemien zeigt doch regelmässig eine gewisse Anzahl solcher, bei welchen keinenfalls die genannten Einflüsse eine Rolle gespielt haben können. In Prag, woselbst ebenfalls ausserordentlich heftige Pneumonien vorkommen, ergab sich noch das seltsame Verhältniss, dass hier in ganz auffallender Häufigkeit Uebergänge zu interstitieller und granulirender Pneumonie vorkommen (s. Eppinger, Prag. Vierteljahrschr. Bd. 125. S. 15), sowie auch zu meiner Zeit eine Typhusepidemie vorkam, bei welcher pneumonische Processe sich entwickelten, bevor noch

Digitized by Google

die Darmveränderung erheblich vorgeschritten war, in manchen Fällen, die gleichzeitig vorkamen, sogar gänzlich fehlte. Ich will es dahin gestellt sein lassen, ob man hier im Sinne der älteren Autoren von einem Pneumo-Typhus, also einer abnormen Localisation des typischen Processes, oder einer Complication zweier verschiedener Infectionsvorgänge sprechen kann. Jedenfalls wird aber ebenfalls hierdurch die Auffassung der Pneumonie als zymotischer Process bekräftigt.

Von diesem hier nur kurz angedeuteten Gesichtspunkte ausgehend, der sich mir durch jahrelange Beobachtungen gleichsam aufgedrungen hatte, beschloss ich diese Affection genauer auf organisirte Fermente zu untersuchen. Voraussichtlich mussten dieselben — oder ihre Träger — in den erkrankten Partien der Lunge selbst und zwar im Bronchialsecret gefunden werden. Um dasselbe rein zu gewinnen, wurden die schon oben beschriebenen Spindelröhren mit leicht abbrechbarer Spitze angewendet, hier meistentheils solche mit kolbigem Ende und dünnem, leicht zerbrechlichem Halse, da ich ein Eindringen derselben in die brüchige Grundsubstanz der Lunge vermeiden wollte. Die erkrankten Lungen wurden in gewöhnlicher Weise aus der Leiche herausgenommen, in einer verdünnten Lösung von übermangansaurem Kali gewaschen und auf eine ebenfalls gereinigte und desinficirte Porcellanschüssel gelegt; sodann wurde mit einem frisch geglühten Messer ein Einschnitt durch einen hepatisirten Lappen angelegt, welcher die mittleren Bronchien in der Querrichtung trennen musste. In eine passende Oeffnung eines solchen wurde dann sorgfältig, ohne Zerrung des Gewebes und mit Vermeidung blutender Gefässe, ein Röhrchen eingeführt und, nachdem die Stelle des Bronchus erreicht ist, welche die Anschwellung ausfüllt, wird das Röhrchen durch leichtes Drehen und seitliche Bewegung gebrochen. Es tritt dann entweder sofort Flüssigkeit in den mit verdünnter Luft gefüllten Binnenraum des Röhrchens ein oder es muss durch Ansaugen nach Abbrechen der äusseren Spitze und Draufschieben eines Kautschukröhrchens nachgeholfen werden, wie dies bei der Gewinnung der Hirnventrikelflüssigkeit beschrieben ist; nur erfordert das Aufsammeln des Bronchialinhaltes gewöhnlich die Anwendung stärkeren Saugens.

Die auf diese Weise gewonnenen Flüssigkeiten ergaben bei der Untersuchung im frischen Zustande ein sehr verschiedenes Resultat. Zunächst enthielten sie durchweg zellige Elemente, entweder in verschiedenen Stadien der fettigen Degeneration begriffene, oder, seltener, unveränderte Lymph- nnd Eiterkörperchen, daneben gewöhnlich grosse

Digitized by Google

Mengen von Flimmerepithelzellen aus den Bronchen, oft in Reihen zusammenhängend, und rothe Blutkörperchen. In den am weitesten vorgeschrittenen Fällen grauer und gelber Hepatisation waren die Lymphzellen zn Fettkörnchenhaufen zerfallen und hatten sich Fetttropfen von sehr verschiedener Grösse gebildet. Daneben fehlte dann selten ein Befund, wie ihn Leyden bei Bronchial-Asthma beschrieben, sehr zierliche, spindelförmige Krystalle, die vereinzelt, nicht gruppenweise, wie die Fettkrystalle lagen und von diesen auch durch ihre grössere Breite unterschieden waren (s. Taf. V. Fig. 1b).

Was nun die Monaden betrifft, so waren dieselben oft in ausserordentlicher Menge in dem frischen Präparat vorhanden, in anderen Fällen aber konnte man sie, indem nur unbewegliche Körnchen vorhanden waren, nur dann von den übrigen Körnermassen unterscheiden, wenn sie zu mehreren in Reihen angeordnet waren. In allen Fällen aber gelingt es, bei weiterer passender Cultur die beweglichen Formen der Monaden zur Anschauung zu bringen.

Taf. V. Fig. 1. zeigt die Verhältnisse in einem Fall sehr ausgebreiteter, weicher, grauer Hepatisation, welche sich bei einer, nicht septisch erkrankten Wöchnerin entwickelt hatte (Pt.-N. 1126 vom 25. Nov. 1874) bei einer Vergrösserung von 650 lin. (Seib. Imm. VIII. Oc. 0). Neben verfetteten und zerfallenen Zellen und Krystallen waren hier schon im frischen Präparate relativ grosse Kügelchen vorhanden, von ungefähr 0,8 μ Durchmesser, die sich durch ihr geringeres Lichtbrechungsvermögen von den Fetttröpfchen deutlich unterscheiden liessen, ausserdem aber vielfach zu 2—6 zu geraden etwas steifen Ketten zusammengeordnet waren, endlich fanden sich Stäbchen von derselben Breite, aber 6—8facher Länge, welche durch Scheidewände in Abtheilungen von gleicher Länge und Breite getheilt waren; nur der glatte Contur der Längsseiten unterschied sie von den Ketten. Alle diese Formen zeigten schon in frischen Präparaten ziemlich lebhafte Bewegungserscheinungen.

Einen zweiten Fall, in dem die Organismen im frischen Bronchialinhalt sehr viel spärlicher vorhanden und deshalb schon schwierig zu diagnosticiren waren, stellt Fig. 2. dar. (Somovez. Combination von Pneumonie, Endocarditis und Myocarditis, und ac. Nephritis. Pt.-N. 66 vom 20. I. 75., gezeichnet am 25. I. nach einer Objectträger-Cultur, die am 24. I. angefertigt wurde.) Hier fanden sich in dem frischen Bronchialsecret nur spärliche, bewegliche Monaden, die auch nach 4 Tagen sich nicht erheblich vermehrt, sogar ihre Bewegungsfähigkeit meist verloren hatten (im Glasrohr).

Digitized by Google

Aehnliche Verhältnisse boten eine grosse Anzahl von Pneumonie-Fällen dar, die vom 7. Nov. 74. bis Febr. 75. untersucht wurden, sodann in einer neuen Endemie von Ende des Monats März. In den letzten Fällen wurde dann, wie oben bereits bemerkt ist, auch die fast constante Anwesenheit derselben Körper und zwar sehr lebhaft beweglicher Formen in der Flüssigkeit der Hirnventrikel nachgewiesen.

§ *5. Züchtung der bei Pneumonie gefundenen Monadinen.*

In allen Fällen liess sich aus dem Bronchialsecret der Pneumoniker durch Züchtung, namentlich in Eierweiss, eine sehr reichliche Entwicklung lebhaft beweglicher Monadinen nachweisen und gelang es in zahlreichen Fällen direct in Objectträger-Culturen die Entwicklung derselben von einzelnen unbeweglichen Formen aus zu verfolgen. Ein Beispiel gibt Fig. 2 und 3, bei welchem die in der letzteren Figur dargestellten Gruppen von Ketten sich aus den vereinzelten Körperchen der ersten Figur im Laufe des 3. Tages entwickelt hatten (Fig. 3, gezeichnet am 27. Jan. 75. mit Syst. Seib. VIII. Oc. 0). Die gekrümmten Ketten zeigen die lebhafteste Bewegung. Fig. 4, von einem späteren Fall (gez. am 13. März 75.) zeigt dann die weitere und energischste Entwicklung, die Ketten zerfielen hier zu einzelnen schwärmenden Monaden; diese wachsen wieder in die Länge, bilden zuerst plumpe, semmelförmige Bildungen (*a*), die vielfach mit anderen verschmelzen und die schon geschilderten Winkelbewegungen ausführen; und wachsen endlich weiter zu längeren, in Spirallinien sich bewegenden Fäden aus (*b*), während andere, gewöhnlich kürzere Stäbchen, sich in parallelen Reihen (*d*) aneinanderlagern und zu Platten regelmässigster Kugelmosaiken zerfallen (*c*).

Diese ganze Entwicklung bis zur Bildung ruhender Stäbchenreihen und dem Beginn ihres Zerfalls in Kugelmosaiken dauerte gewöhnlich in Objectträgerculturen zweimal 24 Stunden, doch kamen auch Fälle vor, in denen die Bewegungserscheinungen schneller abliefen, wobei dann aber keine regelmässige Entwicklung der letztgenannten Formen stattfand. Es ist mir als unzweifelhaft erschienen, dass, alles Uebrige in den Objectträgerculturen gleichgesetzt, der Grad der Entwicklungsfähigkeit wesentlich von der Anwesenheit einer genügenden Luftmenge abhängt. So fand ich es am besten, den Eiweisstropfen nur so gross zu nehmen, dass er kaum die Hälfte des Raumes zwischen Object- und Deckglas einnimmt.

Eine andere, nicht zu unterschätzende Bedingung ist die Tem-

Digitized by Google

peratur der umgebenden Luft; am schnellsten und bisweilen schon in 24 Stunden, lief die ganze Entwicklungsreihe ab, wenn das Zimmer zwischen einem Maximum von 25 ° C. und einem Minimum von 16 ° C. während des Tages schwankte. Niedrige Temperaturen während der Nacht schienen ganz entschieden die Entwicklung zu verzögern.

Diese Objectträgerculturen wurden dann noch vielfach benutzt, um den Nachweis zu führen, dass die Monadinen nur aus dem eingeschlossenen Tröpfchen Bronchialinhalt, nicht aus dem Eierweiss hervorgingen, indem der erstere theils in Glasröhrchen eingeschmolzen (s. d. Bd. S. 134 u. 135), theils als durch Luft gesonderter Tropfen vom Eierweiss entfernt gehalten wurde. Erst nach der Vereinigung beider Flüssigkeiten begann die Entwicklung.

Die gleiche Entwicklung wurde dann ferner bei Culturen in grösserem Maassstabe beobachtet, die vorzugsweise zu Impfversuchen dienten; dieselben wurden entweder in Glasröhren oder in Glasflaschen angestellt. Die ersteren waren entweder gerade oder wellig gekrümmt und wurden nach dem Erhitzen in noch heissem Zustande zugeschmolzen. In ein gereinigtes Hühnerei eingestossen und die Spitze im Eierweiss durch Andrücken an die Schale abgebrochen, tritt eine genügende Menge von Eierweiss ein. In anderen Fällen wurde dasselbe mit der Pulsirpumpe aufgesogen. Man muss sich bei dieser Füllung nur hüten in die Chalazen zu kommen. Wenn in diese Röhren sogleich oder erst später ein Tropfen monadinenhaltiger Flüssigkeit in den lufthaltigen Theil eingeführt wird, so kann man bequem das schnelle Absterben der Schistomyceten in dem Bronchialinhalt beobachten. Wartet man mehr als 24 Stunden mit der Vermischung der beiden Flüssigkeiten, so bleibt jede Entwicklung aus, wogegen, wenn dieselbe früher stattfindet, sich sehr bald eine weissliche, dem Glase fest anhaftende Trübung zunächst der Oberfläche bildet, welche sich dann durch die ganze Flüssigkeitssäule verbreitet. Endlich senkt sich die weisse Masse und bildet, bei horizontaler Lage des Rohres, eine dünne continuirliche weisse Schicht, welche ihre Infectionsfähigkeit längere Zeit bewahrt.

Die wellig gebogenen Röhren dienten dazu, um das Fortschreiten der sich entwickelnden Monadinen in der Schwere entgegengesetzter Richtung zu beobachten. Soviel ich bis jetzt gesehen, scheinen bereits Höhendifferenzen von 3—4 Cm. das Hinüberklettern der Vegetation zu hindern.

Ferner wurden diese Züchtungen der Monadinen in Uhrschalen vorgenommen, welche in mit desinficirter Luft gefüllten Räumen aufgestellt waren; ich bediente mich damals dachartiger Züchtungs-

Digitized by Google

apparate, die aus Zink und Glas construirt waren; die Desinfection wurde durch einen Spray von hypermangansaurem Kali bewirkt, doch genügte derselbe nicht, um die in den Ecken der Apparate vorhandenen Keime von Hyphomyceten zu tödten. Wenn dieselben dann eine Zeit lang ausserhalb der Schälchen wucherten, traten sie auch in diesen auf, gewöhnlich ohne directen Zusammenhang mit den ersteren, so dass ich annehmen muss, dass die Sporen durch aufsteigende Luftströme von den Mycellagern fortgeführt werden.

Sowohl in freibleibenden Schälchen, wie in solchen, in denen später Hyphomyceten auftraten, konnte die Entwicklung der Monadinen in äusserst charakteristischer Weise beobachtet werden. Wenn die Tröpfchen der inficirenden Flüssigkeit am Rande der Eierweissschicht angebracht wurden, schien die Entwicklnng am schnellsten vor sich zu gehen, indem sich von dieser Stelle aus eine weissliche Trübung entwickelte, welche als dünne Schicht der Glaswand anhaftete und allmählich nach der tiefsten Stelle des Schälchens vorrückte.

Wie wenig weit sich, trotz des auch hier beobachteten Schwärmens der Vibrionen und Monaden, die inficirende Eigenschaft der Culturflüssigkeit über die Grenze der makroskopisch sichtbaren Monadinenschicht verbreitete, habe ich Gelegenheit gehabt, experimentell zu constatiren, indem von den hellen oberflächlichen Schichten entnommene Tropfen bei Injection in die vordere Augenkammer von Tauben unwirksam blieben, während die der tieferen jedesmal Entzündung hervorriefen.

Zum Schluss will ich noch bemerken, dass in mit Campher versetztem Leim und Albumin eingeschlossenem Bronchialsecret niemals eine Weiterentwicklung der darin enthaltenen Monadinen stattfand.

§ 6. Controlversuche und Combination monadistischer Affectionen in verschiedenen Organen des menschlichen Körpers.

Nachdem so die regelmässige Anwesenheit von Monadinen in dem Bronchialinhalt der Pneumoniker festgestellt war, würde es sich darum handeln, passende Controllversuche anzustellen, welche die genetische Bedeutung dieser Körper für die Pneumonie zu beweisen suchten. Man könnte zunächst sehen, ob in dem Bronchialinhalt nicht pneumonischer Leichen dieselben fehlen oder vorhanden sind; allein es würden hierzu Leichen solcher Personen verwendet werden müssen, welche plötzlich, durch eine Gewaltthat oder dgl. zu Grunde gegangen sind, wofür kein genügendes Material zu Gebote stand. Dem pathologischen Anatomen braucht nicht gesagt zu werden, wie selten

Digitized by Google

die aus den Krankenhäusern stammenden Leichen vollständig freie Lungen besitzen, namentlich wenn man leichtere bronchopneumonische Herde und jene bei chronischen Krankheiten so häufig vorkommenden Uebergänge von Oedem zu Splenisation und schlaffer, sog. hypostatischer Pneumonie in Betracht zieht. Berücksichtigt man ferner, dass Schistomyceten auch in Fällen vorhanden sein können, in denen noch nicht erkennbare Veränderungen der Organe eingetreten sind, so wird man zugeben müssen, dass eine derartige Reihe von Controllversuchen keine reinen Resultate erwarten lässt. Die der Luft zugänglichen Oberflächen des Respirationsapparates werden bei mangelhafter Athmung in verunreinigter Luft wahrscheinlich sehr häufig der Sitz dieser Bildungen sein, ohne dass ein tieferes Eindringen derselben in den Organismus stattfindet.

Wir müssen diese Organismen demnach, wenn wir ihre Bedeutung für die pathologischen Processe würdigen wollen, nicht an ihrer Eintrittsstelle in den Organismus aufsuchen, sondern in denjenigen Organen, in welche sie bei weiterer, intravitaler Entwicklung im Organismus gelangen.

Schon oben, S. 420, ist der Nachweis geliefert, dass sie bei tödtlichen Pneumonien fast ausnahmslos auch in der Flüssigkeit der Hirnventrikel vorkommen. Greifen wir hier dem später Mitzutheilenden vor, so wollen wir noch anführen, dass diese Körper, wie die Versuche lehren, ausserordentlich leicht in den Harn übergehen, es wäre demnach eine Aufgabe der Kliniker, zu constatiren, zu welchen Zeiten in Pneumonien der Harn monadinenhaltig wird.

Wenn aber ein derartiges tiefes Eindringen der Monadinen in den Körper stattfindet und sie von den Lungen aus durch die entfernten Hirnhöhlen bis in den Harn hinein verfolgt werden können, wenn sie also den ganzen Organismus mit Leichtigkeit durchwandern, so werden auch unzweifelhaft Fälle vorkommen, in denen diese Wanderung Hemmnisse erfährt und Erkrankungen anderer Organe in Folge einer Weiterentwicklung der Schistomyceten in denselben stattfinden.

Das überaus reiche Material des Prager path.-anatomischen Institutes hat mir nun Thatsachen in solcher Fülle dargeboten, dass diese Combinationsformen nicht mehr, wie ich es früher annahm, als Seltenheiten, sondern gerade als eine ausserordentlich häufige Erscheinung betrachtet werden müssen. Schon aus meiner Berliner Zeit, am Anfang der sechsziger Jahre, sind mir mehrere Fälle in lebhaftester Erinnerung geblieben, in denen sich nach gewöhnlichen

Digitized by Google

Pneumonien Hirnabscesse oder eitrige Meningitis entwickelt hatte. Aber noch viel häufigere Combinationen kommen zwischen Pneumonie, acuter hämorrhagischer Nephritis und Herzkrankheiten vor und zwar in der Weise, dass bei länger bestehenden Klappenaffectionen des Herzens sich frische Pneumonien (nicht hämorrh. Infarcte) und frische hämorrhagische Nephritis entwickelt, oder umgekehrt eine ältere exacerbirende Nephritis zu Klappenerkrankung und Pneumonie führt. Diese beiden Organe, die Herzklappen und die Nieren, halten daher den Infectionsstoff am häufigsten fest und geht von hier aus die Verbreitung des letzteren im Organismus vor sich. In anderen Fällen bleiben die Lungen frei und finden sich Combinationen von Endocarditis und Nephritis, bei denen bald das Herz, bald die Niere ältere Processe darbietet. Seltener sind Combinationen von Herz- und Nierenaffectionen mit solchen der Meningen und der äusseren Haut.

Für die anatomisch seltener zu constatirende Combination frischer Pneumonie und Nephritis bringt Bartels in seiner trefflichen und, wie namentlich hervorzuheben ist, unbefangenen Darstellung der Nierenkrankheiten (in v. Ziemssen's Sammelwerk. Bd. IX. S. 229), welches mir soeben zugekommen, ein schlagendes Beispiel; er sagt: „Bei einem Officier beobachtete ich einmal das Auftreten einer acuten Nephritis im Verlauf einer genuinen Pneumonie. Die Nierenerkrankung führte zu allgemeiner Wassersucht höheren Grades. Nach Verlauf von zwei Monaten völlige und dauernde Genesung.". Ich bin überzeugt, dass leichtere pneumonische Erkrankung auch der scheinbar genuinen Nephritis, die nach sog. Erkältung eintritt, nicht selten vorangehen mag, allein es bietet die Schwierigkeit der Diagnose hier gewiss nicht selten unübersteigliche Hindernisse des Nachweises dar.

Meine Fälle combinatorischer Erkrankung der genannten Organe, sind in abgekürzter Wiedergabe der Protocolle folgende:

I. Combination von Herz-, Nieren- und Lungenentzündungen.

1. Pt.-N. 1153. 2. Decbr. 74. Kriz, Wenzel, 42 J., Lohgerber. Endocarditis valv. tricusp. et aortae calcificans mycotica. Nephritis interst. haemorrh. Pneumonia lobaris bilateralis. Hydrops. Retinitis maculosa haemorrh. mycotica.

Kräftig gebauter, grosser Körper, Hautdecken blass, Musculatur gut entwickelt, Unterhaut fettreich.

Herz vergrössert, schlaff, an der Commissur zwischen hint. und vorderem Lappen, sowie an den freien Rändern der Tricusp. massige, meist verkalkte Excrescenzen, ebenso am Nodulus der r. Klappe der

Digitized by Google

Aorta. Klappen schlussfähig. Aorta an der Klappe 8,5, am Zwerchfell 5½ Cm., Pulmonalart. 9 Cm. im Umfang.

Klares Transsudat in der l. Pleurahöhle, braune, trockene Hepatisation im ob. l. Lappen von Wallnussgrösse, ausgebreitete Hepatisation im r. unt. Lappen, mit frischen fibrinösen Lagen an der Oberfläche, daselbst rahmig-eitriger Inhalt der Bronchien. Ausserdem Oedem.

In der Bauchhöhle viel klare Flüssigkeit, Peritoneum fettarm. Milz 18 Cm. lang, 10 Cm. breit. Gewebe brüchig.

L. Niere sehr stark vergrössert, Kapsel zart, leicht ablösbar, Oberfläche von zarten, punktförmigen Extravasaten bedeckt, Rinde sehr verbreitert, brüchig, gelblich gestreift, mit zahlreichen Blutpunkten. R. Niere noch grösser, sonst ebenso.

Magen- und Darmschleimhaut blass. Leber gross, braun, mit stumpfen Rändern, Pfortader- und Lebervenenäste erweitert, Galle dunkel, zäh.

Harnblase, Prostata, Hoden ohne Veränderung. Oedem der inneren Meningen, Rinde des Hirns blass, Marksubstanz weich, feucht, ziemlich blutreich. In den Netzhäuten beider Augen rings um die Optici weissliche Streifen und mehrere frische Blutextravasate (Eppinger).

Von diesem Fall wurde das Bronchialsecret des r. unteren Lappens in der beschriebenen Weise gesammelt und das mikroskopische Präparat mit Leimlösung eingeschlossen. Die nur spärlichen Ketten entwickelten sich in diesem ungeeigneten Medium erst am 6. Tage zu zahlreichen beweglichen Monaden bei Zimmertemperatur. Die Nieren wurden leider nicht weiter untersucht, als dass die Anwesenheit einer geringen interstitiellen Neubildung constatirt wurde. Dagegen ergab die Untersuchung der erkrankten Stellen der Klappen ein sehr schlagendes Resultat, welches ich mit den Worten Eppinger's, der diese Untersuchung vornahm, anführe: Die hintere Klappe der Tricuspidalis ist bedeutend verdickt, derber, an der Oberfläche rauher und lockerer, an der freien, der Ventrikelhöhle zugekehrten Fläche mit bis senfkorngrossen, weichen Excrescenzen besetzt. Nicht nur in diesen, sondern auch in dem Grundgewebe der Klappe selbst spindelförmige und runde, zunächst den ziemlich weiten Gefässen angeordnete Mikrococcenhaufen, an den Excrescenzen mehr unregelmässige Massen. Die verkalkten Theile bestanden nach der Auflösung der Kalksalze aus gleichmässig grossen Körnchen, welche in ihrer ganzen Anordnung und Beschaffenheit Mikrococcen zu sein schienen. Ferner fanden sich längs der Gefässe in den weisslichen Flecken der Retinae Mikrococcen in dichten Lagen neben Rundzellen. Das Präparat wurde mir demonstrirt.

2. Pt.-N. 57. 20. Jan. 75. Turek, Josefa, 25 J., Taglöhnerin. Endocarditis mitralis retrahens, Hepatisatio lobi sup. d.; Induratio chronica l. medii. Bronchiectasis, Nephritis granularis et recidiva haemorrhagica. Retinitis haemorrhagica.

Digitized by Google

Körper mittelgross, kräftiger Knochenbau, Hautdecken blass. Unterhautfett und Musculatur mässig entwickelt.

Herz mittelgross, contrahirt, die Ränder der Mitralis mit älteren Verdickungen, mässig retrahirt. Umfang der Aorta an der Klappe $5\frac{1}{2}$, über dem Zwerchfell $4\frac{1}{2}$ Cm.

L. Lunge mittelgross, starkes Oedem, r. Lunge etwas grösser. Gewebe des Oberlappens nur z. Th. lufthaltig, auf Druck theils feinschaumige, theils blutige Flüssigkeit entleerend, derb, feinkörnig auf der Schnittfläche. Unterlappen ödematös, Mittellappen derb, mit verkalkten Herden und erweiterten Bronchen, enthält eine Höhle, hühnereigross, mit glatten Wandungen und zähem, flockigem Inhalt.*)

Milz $12\frac{1}{2}$ und $4\frac{1}{2}$ Cm., Gewebe braunroth, mässig brüchig.

L. Niere gross, Kapsel adhärent, die Oberfläche gegen den Rand fein granulirt, die Rinde verschmälert, das Gewebe gelblich-graulich verfärbt, voll einzelnen punktförmigen Hämorrhagien durchsetzt. Im Dickdarm zahlreiche Substanzverluste, mit scharfen Rändern, deren Basis von gelben Schorfen bedeckt.

Ich führe den Fall, dessen Sectionsprotocoll übrigens Manches zu wünschen übrig lässt, an, weil er die in dem vorigen Fall erwähnte Combination aufweist, aber grösstentheils nur in Residuen fast ganz abgelaufener Processe. Die frische Hepatisation des r. o. Lappens kann wohl mit den Bronchiektasien und der chron. Pneumonie des Mittellappens in Verbindung gebracht werden. Dazu kommen hier noch Dickdarmulcerationen, von denen es zweifelhaft ist, ob sie den dysenterischen oder urämischen Charakter (nach Treitz) an sich trugen. In den Nieren war eine, aber im Ganzen geringe Exacerbation des entzündlichen Processes mit Hämorrhagien vorhanden. Die Augen enthielten mehrere grössere und kleinere hämorrhagische Herde, theils in der Retina, theils zwischen Retina und Choroidea, sämmtlich in der Umgebung der Optici. Die aus den noch frischen Hämorrhagien isolirten Gefässe enthielten neben rothen Blutkörperchen eine grosse Menge Monaden, gewöhnlich in Kugelform, seltener Stäbchen.

3. Pt.-N. 66. 22. Jan. 75. Somovez, Josef, 36. J. Taglöhner. Endocarditis aort. et mitr. (Insuff.), Myocarditis, Pleuritis fibrin. dupl., Hepatisatio lobi inf. d., Nephritis interstitialis.

Körper kräftig gebaut, ziemlich gut genährt. Hautdecken fahl, Unterextremitäten leicht ödematös.

Herz vergrössert, prall gespannt, l. Herzhöhlen erweitert, Musculatur derb, mit streifigen grauen Zeichnungen. Aortenklappen mit Excrescenzen besetzt, die Ränder retrahirt. Die Mitralklappen verdickt und verwachsen, die Sehnenfäden sehr verkürzt. Aorta 7 Cm., A. pulm. 8 Cm.

L. Pleura pulm. mit faserstoffigen Auflagerungen bedeckt; l. Lunge

*) Spätere Befunde lehrten den Zusammenhang der Bronchiektasien mit den in Prag überaus häufigen chronischen Hepatisationen kennen.

Digitized by Google

mit alten narbigen Einziehungen der Spitze, sonst frei. Im Bronchus schleimiges Secret; r. Lunge durch faserstoffiges Exsudat an die Brustwand fixirt, der Unterlappen luftleer, hart, beim Druck rahmige Flüssigkeit entleerend, in den Bronchen zähschleimige Massen.

Milz 21 und 8 Cm., enthält zahlreiche Infarcte, Gewebe dunkelroth, brüchig, Art. lien. thrombosirt.

Die Nieren stark vergrössert, Kapsel sehr zart, leicht ablösbar, die Oberfläche stellenweise eingezogen, die Corticalis stark durchfeuchtet, brüchig, die Pyramiden blass.

Leber sehr gross, gleichmässig braun (Eppinger).

Das an Eiterzellen reiche Bronchialsecret enthält nur wenig Monaden in Kettenform, mit demselben werden Impf- und Culturversuche mit Erfolg angestellt. Die Veränderungen des Myocardiums und der Nieren werden als interst. zellige Neubildungen constatirt.

4. Pt.-N. 67. 21. Jan. 75. Anger, Marie, 43 J. Endocarditis valvularis recurrens, Pneumonia bilateralis, Nephritis haemorrhagica.

Körper mittelgross, kräftig, hydropisch, Hautdecken blass. Unterhautgewebe fettarm, Mediast. ant. fettreich.

R. Herz hochgradig erweitert, Musc. mässig verdickt, über dem r. Herzohre netzartig sehnige Trübung des Ueberzugs. L. Herz stark erweitert. Musc. verdünnt, Trabekeln abgeflacht. Leichte Verdickung der Mitralklappen, besonders der vordern. Aortenklappen an ihren freien Rändern verdickt, mit kleinen Excrescenzen besetzt. Aorta 7, A. pulm. 8 Cm. Umfang am Ostium.

L. Lunge leicht fixirt, im unteren Theil des oberen und im ganzen unteren Lappen braunrothe Hepatisation mit geringem Luftgehalt, stark seröser Durchtränkung. R. Lunge stärker fixirt. Ob. Lappen bis auf die Spitze luftleer, zäh, derb, graulichbraun auf der Schnittfläche.

Milz 14 und 8½ Cm. Gewebe derb, brüchig.

L. Niere vergrössert, Kapsel verdickt, Oberfläche rauh, blassgrau, mit kleinen scharf umschriebenen Hämorrhagien besetzt, und einzelnen Cysten. Cort. vermehrt, brüchig, gelblich. Pyramiden dunkelviolett. R. Niere etwas kleiner, sonst ebenso.

Leber etwas gross, Gewebe sonst zähe, dunkelviolett, Gefässe weit. (Eppinger.)

Der Fall ist vollkommen analog den unter No. 1 und 3 mitgetheilten, die pneumonische Infiltration in der Rückbildung begriffen, daher, wie oft in derartigen Fällen, von bräunlicher Farbe. Manche als Infarcte bei linksseitiger Herzaffection bezeichnete Infiltrationen der Lunge gehören diesem Processe an, sind Residuen ausgebreiteter Hepatisation.

5. Pt.-N. 137. 6. Febr. 75. Bartos, Johann, 38 J., Taglöhner. Endocarditis aort. et mitr. recurrens. Pericarditis adhaesiva. Splenicatio lobi inf. pulm. sin., Nephritis haemorrhagica, Catarrh. int., Icterus, Haemorrh. intestinalis, Embolia art. f. Sylvii sin.

Körper gross, ziemlich kräftig, gelbliche Hautfarbe, am Rücken und

Digitized by Google

den unt. Extremitäten zahlreiche kleine hämorrhagische Flecken. Unterhautgewebe fettarm, Muskeln mässig entwickelt.

Herzbeutel verwachsen. Herz gross, schlaff. Aortenklappen an ihren Rändern stark geschrumpft, allenthalben verdickt, an der Grenze zwischen l. und mittlerem Zipfel mit z. Th. verfärbten Excrescenzen bedeckt, kleinere an den freien Rändern und am Endocard in der Nachbarschaft. Zipfel und Sehnenfäden der Mitralis verdickt. Herzfleisch der l. S. verdickt, gegen die Spitze aneurysmatisch ausgedehnt. Aorta Umfang 8,5, A. pulm. 7 Cm.

Lungen derb, ödematös, der l. untere Lappen blutreich, splenisirt, Bronchialschleimhaut mit zähem Schleim bedeckt.

Milz 18 und 13 Cm. lang und breit, 6 Cm. dick. Gewebe braun, brüchig, enthält entfärbte Infarcte.

L. Niere gross, Kapsel leicht abziehbar; Cort. breit, blauroth, mit punktförmigen Hämorrhagien und kleinen gelblichen punktförmigen Herden. Pyramiden dunkler. R. Niere ebenso.

Dünndarm enthält schwärzlich-grauliche (hämorrhagische) Inhaltsmassen. Schleimhaut schiefrig. Follikel und Mesenterialdrüsen geschwellt.

Leber gross, derb und fest. In der Gallenblase dünne, trübgelbe Galle, Pars duodenalis. Choledochi mit Schleim gefüllt.

Thrombose der l. Art. f. Sylvii, hühnereigrosser Erweichungsherd der l. Grosshirnhemisphäre, seitlich vom Corp. striatum von grauweisser Farbe (Soyka).

Neben der acuten hämorrhagischen Nephritis hat sich hier die Pneumonie nicht weiter entwickelt, als bis zum Bilde der Splenisation. Dagegen sind sehr ausgedehnte hämorrhagische Processe im Darm aufgetreten, noch ohne Zerstörung der Darmschleimhaut, wahrscheinlich der Anfang der von Treitz genauer gewürdigten Darmaffection bei Urämie. Die Hirnembolie hat in diesem Fall den Ausgang beschleunigt.

Die gewaltigsten und frischesten Veränderungen des Herzens, der Niere und der Lungen, zu denen dann noch eine eitrige Meningitis hinzukommt, bietet der folgende Fall dar. Sehr bemerkenswerth ist bei demselben eine hochgradige congenitale Enge (Aplasie Virchow) der Aorta. Möglich, dass diese Eigenthümlichkeit dazu beigetragen hat, die genannten Affectionen zu solcher Höhe der Entwicklung gelangen zu lassen, indem schon die an und für sich mangelhafte Versorgung der Theile mit arteriellem Blut in dem sonst wohlgebildeten Körper der path. Entwicklung fremder Organismen weniger hemmend entgegentritt. Leider ist keine Notiz über den mikroskopischen Befund vorhanden.

6. Pt.-N. 228. 27. Febr. 75. Houra, Fr., 31 J. Endocarditis valv. mitr. et aortae thromb., ulcerosa, Stenosis aortae congenita, Induratio pulmonis, Hepatisatio lobi d. sup., Nephritis int. haemorrh., Meningitis purulenta.

Digitized by Google

Blasse Hautfarbe, schwache Musculatur, Bauch aufgetrieben, schwappend. Unterhaut ödematös, Muskeln feucht und blass.

Der l. Pleuraraum mit klarer, blasser Flüssigkeit erfüllt, eben solche im Pericard in grosser Menge. Herz vergrössert. Länge 15, Breite 13 Cm. Oberfläche mit fest adhärenten Faserstofflagen bedeckt. A. pulm. hat am Ostium 7, Aorta 8,4 Cm. Umfang. Die Klappen der letzteren sind mit höckrigen, braunrothen Massen bedeckt, welche aus Faserstoff bestehen und mit den Gewebsresten der Klappensubstanz innig verbunden sind. Die r. und l. Klappe sind ausserdem in ihrer Basis perforirt.

Der l. Ventrikel ist bedeutend erweitert, misst im Querdurchmesser ungefähr 10 Cm. Die Musculatur bis auf 2 Cm. verdickt, Trabekeln und Papillarmuskeln abgeflacht.

Die Ränder der Mitralis verdickt, mit einzelnen endocarditischen Auflagerungen besetzt.

L. Lunge klein, ödematös, wenig lufthaltig, braunroth, die Bronchen mit schleimiger Flüssigkeit gefüllt, die Schleimhaut geröthet. Die r. Lunge grösser, der obere Lappen in eine derbe, braunrothe, luftleere Masse verwandelt, der Inhalt der Alveolen bildet feine, graugelbliche Flecken. Die Bauchaorta enge, ihr Lumen besitzt nur $^1/_2$ Cm. im Durchmesser, die Wandung von mittlerer Elasticität.

Milz sehr gross, 21 Cm. breit, 6 dick. Pulpa derb, grauroth, mit grossen Fibrinkeilen.

L. Niere 14 Cm. lang, 5,5 Cm. breit, 4 dick, an der Oberfläche einige narbige Einziehungen, Rinde breit, graugelb, stark getrübt, von kleinen Hämorrhagien durchsetzt. R. Niere etwas kleiner, sonst gleich beschaffen.

Leber gross und schwer, Oberfläche glatt, Acini gross, im Centrum leicht atrophisch und geröthet.

Darmschleimhaut blass. Harnblase und Geschlechtsapparat ohne Veränderung.

Schädel schmal, Gegend der Pfeilnath keilförmig hervorragend. Knochen am Scheitelbein durchscheinend. Dura gespannt, die Arterien dilatirt, an der Pia m. reichliche Füllung der art. und venösen Gefässe. Links an der oberen Fläche und zu beiden Seiten ist das Gewebe der Pia stark getrübt und von gelben Eitermassen durchsetzt, geringere an den Stirnlappen. Seitenventrikel dilatirt, enthalten ebenfalls Eitermassen von graugelber Farbe, Ependym verdickt. Die weisse Substanz des Grosshirns blutreich, l. ödematös, die Rinde blass, Corp. str. und Thalami blass, durchfeuchtet. 4. Ventrikel und F. Sylvii weit. Kleinhirn und Med. obl. blass (Klebs).

Der folgende Fall mag dem vorigen angereiht werden, obwohl die Herzaffection hier bedeutend in den Hintergrund tritt, indem neben der Nephritis sowohl Splenisation, wie Hepatisation der Lungen vorhanden ist, um die Zusammengehörigkeit dieser Zustände zu bezeichnen.

7. Pt.-N. 328. 19. März 75. Ludwig, Johann, 34 J. Förster. Hypertrophia cordis, Epicarditis fibrinosa, Splenisatio et Hepatisatio

Digitized by Google

pulm., Nephritis haem. recurrens, Haemorrh. pelv. ren., ureterum, vesicae urinariae.

Körper gross, kräftig gebaut, Hautdecken blass, stellenweise abschilfernd, Unterleib aufgetrieben. Unterhautgewebe fettarm, Musculatur schwach entwickelt.

Herzbeutel enthält klare Flüssigkeit, Epicard mit frischen Faserstofflagen bedeckt, stärker injicirt. Herzmusculatur hochgradig hypertrophisch, Höhlen erweitert, Klappen frei und schlussfähig. Aorta 6, A. pulm. 7 Cm. Weite. Beiderseits helles pleuritisches Transsudat.

Lungen gross, l. an der Basis splenisirt; r. Unterlappen luftleer, schlaff, hepatisirt, bei Druck graurothe, rahmige Flüssigkeit entleerend. Sonst starkes Oedem. Bronchien enthalten feinschaumige Flüssigkeit, Schleimhaut mässig geröthet.

Milzkapsel verdickt, Pulpa derb, brüchig.

Beide Nieren mittelgross, Kapsel adhärent, Gewebe derb, Oberfläche stellenweise fein granulirt, ziemlich reichliche, stark nadelkopfgrosse Extravasate, Cort. verschmälert, stellenweise von gelblichen Zügen durchsetzt. Schleimhaut des Nierenbeckens mit Ekchymosen bedeckt, etwas geschwellt, ein Theil der Ureterschleimhaut pigmentirt, an einer anderen Stelle hämorrhagisch infiltrirt. Im r. Ureter, etwa 2 Zoll unterhalb der Abgangsstelle aus dem Nierenbecken, die Schleimhaut in grösserem Umfang geschwellt, hämorrhagisch, stellenweise grünlich verfärbt.

Schleimhaut der Harnblase ziemlich blass, am Trigonum einzelne Hämorrhagien.

Im Darm galliger Inhalt, Pigmentirung einzelner Follikel und Plaques.

Leber mittelgross, Peritonealüberzug verdickt, mit einzelnen strahligen Narben, einer kleinen Cyste. Gewebe derb, braunroth.

Aorta zeigt überall glatte, gelbliche Einlagerungen der Intima. Geschlechtsapparat frei (Soyka).

In der Flüssigkeit der Hirnventrikel fanden sich hier zahllose Monaden und Vibrionen in lebhaftester Bewegung (s. Tab. S. 417).

Bemerkenswerth ist ferner, dass ausser den übrigen Affectionen auch Hämorrhagien des Nierenbeckens, der Ureteren und Blase, vielleicht auch des Darms in geringem Umfang vorhanden waren. Die interstitielle ältere und frische Affection war keineswegs so bedeutend, um hieraus die Herzhypertrophie zu erklären, welche wohl eher mit der Beschäftigung des Individums und einer etwas engen Aorta erklärt werden kann. In dieselbe Kategorie gehören auch die Hauthämorrhagien. Aehnliches findet sich dann weiter in Fall 15 der III. Reihe (Habada).

8. Pt.-N. 873. 11. Juli 75. Birnbaum, Josefa, 27 J., Bahnaufsehers-Gattin. Endo- und Epicarditis fibrin., Endarteriitis fibrosa, Hyperplasia lienis, Nephritis granularis, Pneumonia duplex, Haemorrh. intestinalis, Hyperplasia uteri, Cat. vaginae et recti.

Körper gross, ziemlich kräftig, Hautdecken gelblich, Narbenstreifen

Digitized by Google

der Unterbauchgegend. Unterhautgewebe fettreich, Brustdrüsen grobkörnig.

Herz gross, Epicard getrübt, Ventrikelwand l. dick, Höhle erweitert, Klappen schlussfähig, Mitralzipfel verdickt, Endocard weisslich getrübt. Intima Aortae mit sklerotischen Flecken.

Lungen theilweise fixirt, Gewebe des l. ob. Lappens luftleer, dunkelbraunroth, grobkörnig, blutreich. Bronchialschleimhaut geröthet, mit schleimigem Belag. R. Lunge ebenfalls stellenweise derber und blutreicher. Oedem der aryepiglottischen Falten.

Milz 17 und 11 Cm., Gewebe dunkelbraunroth, brüchig.

L. Niere klein, Kapsel schwer abziehbar, Oberfläche grob granulirt, blass grauroth, Cort. sehr schmal, Pyramiden dunkler gefärbt, gegen die Rinde von gelblich-weissen Streifen durchsetzt. R. Niere ebenso.

Dünndarmschleimhaut z. Th. blutig imbibirt, verdickt, Solitärfollikel vergrössert, auf der Höhe der Falten vielfache Ekchymosen, im Coecum einzelne, Solitärfollikeln entsprechende Substanzverluste, im Dickdarm gallig gefärbte, breiige Fäces.

Uterus vergrössert. Katarrh der Vagina und des Rectum.

(Schmied).

Hier knüpfen sich beginnende hämorrhagische Darmaffection und Pneumonie an eine scheinbar abgelaufene (?) Nephritis und Herzaffection an. Die Eigenthümlichkeiten der ersteren Processe lassen keinen Zweifel über diesen Zusammenhang zu. Bei der Section wurde der intensive Harngeruch der Organe bemerkt, auf den schon Treitz Gewicht legte.

II. Combinationen von Herz- und Lungenentzündungen.

9. Pt.-N. 34. 13. Jan. 75. Hübner, Carl, 48 J., Taglöhner. Endocarditis mitralis fibrosa (Insufficienz), Oedema pulm., Hepatisatio lobi sup., Hydronephrosis sin., Cicatrices et cystides renis dextri.

Körper gross, kräftig gebaut, Hautdecken ödematös, blass, Unterleib aufgetrieben. Unterhautgewebe fettarm. Musculatur schwach.

Herz bedeutend vergrössert, Epicard fettreich, Mitralränder und Sehnenfäden verdickt, geschrumpft, Musculatur verdickt, gelbbraun; Aorta $6^3/_4$, A. pulm. $6^1/_2$ im Umfang.

L. Lunge gross, am ob. Lappen blutreich, die Schnittfläche von feinschaumigem Serum überströmt, gegen die Mittellinie das Gewebe hepatisirt, braunroth, luftleer, bei Druck rahmige Flüssigkeit entleerend. R. Lunge ödematös, unten collabirt, in der Pleurahöhle viel klare Flüssigkeit.

Milz ziemlich gross, derb, brüchig, narbige Einziehung mit keilförmigem Bindegewebsstrang.

L. Niere bildet einen grossen hydronephrotischen Sack, die r. Niere gross, mit einzelnen älteren narbigen Einziehungen und Cysten (Soyka).

Dieser Fall zeigt grösstentheils abgelaufene Herz- und z. Th. auch Nierenveränderungen, die Pneumonie könnte daher auch als

Digitized by Google

Folge der mechanischen Circulationsstörung in der Lunge aufgefasst werden und bin ich keineswegs abgeneigt, diesem Umstand Rechnung zu tragen, doch kann ich denselben nur als Hülfsursache auffassen angesichts der oft erst sehr spät sich entwickelnden pneumonischen Zustände. Im Gegensatz zu den meisten der übrigen Fälle handelt es sich hier um ein älteres, marantisches Individuum.

10. Pt.-N. 444. 14. April 75. Kapin, Maria, 30 J., Modistin. Endocarditis mitralis recurrens (Insuff. et Stenosis). Thrombosis Auric. sin. Embolia art. f. Sylvii sin. Encephalomalacia. Pneumonia dextra. Hyperplasia lienis. Induratio renum.

Körper mittelgross, gut genährt, kräftig gebaut, Oedem der unt. Extremitäten, besonders rechts. Unterhautfett ziemlich reichlich.

Herzbeutel weit, enthält viel klare Flüssigkeit.

Herz gross, fettreich. R. Ventrikel stark erweitert, Musc. verdickt, l. Herz enge, die Trabekel abgeplattet, Mitralklappen an den Rändern verwachsen, mit warzigen Auflagerungen besetzt, Ostium sehr eng, l. Vorhof sehr weit, im Herzohr ein weisslicher Thrombus.

L. Lunge derb, lufthaltig, in den Bronchen zäher Schleim, r. Lunge an der Spitze fixirt, die Pleura mit Faserstofflagen bedeckt, das Gewebe im Oberlappen mässig lufthaltig, graubraun, derb, fest, im Unterlappen luftleer, grau gefärbt, trocken.

Milz 16 und 11 Cm., Kapsel verdickt, Gewebe dunkelviolett, blutreich.

Nieren mässig gross, Kapsel zart, Gewebe fest, zäh, dunkelviolett, Pyramiden noch dunkler gefärbt. Nierenbecken blass.

Leber vergrössert, centrale cyanotische Atrophie.

Uterus gross, derb, ebenso die Ovarien. Embolie der Art. foss. Sylvii sin. Erweichung des Linsenkerns und der Vormauer (Eppinger).

Ein sehr charakteristischer Fall für die Effecte venöser Stauung in Milz, Nieren und Leber, doch sei auch hier darauf hingewiesen, dass wenigstens an der Milz selten Spuren entzündlicher Processe in der Gestalt von Kapselverdickungen fehlen. Auf die Häufigkeit entzündlicher Veränderungen bei cyanotischer Atrophie der Leber hat schon Liebermeister, auf eben solche, welche sich an die Stauungsniere anschliessen, Traube hingewiesen; indess scheint man immer mehr an mechanische Effecte der Stauung gedacht zu haben, wogegen doch dies späte und immerhin seltenere Auftreten der entzündlichen Complication anzuführen ist. Die Häufigkeit der Pneumonien bei diesen Zuständen ist dagegen nicht genügend betont worden, vielleicht weil sie klinisch sich weniger bemerkbar macht und die path. Anatomen ein wenig Pneumonie eben als nichts Besonderes anzusehen sich gewöhnt haben. In diesen wie in anderen Fällen ist sie aber recht sehr bemerkbar und offenbar nicht ohne Einfluss auf den Ausgang.

Digitized by Google

11. Pt.-N. 780. 25. Juni 75. Sefzik, Rosalie, 60 J., Privatière. Pneumonia disseminata, Pericarditis fibrinosa (nodosa, pseudo-tuberculosa), Endocarditis aort. et mitr., Induratio renum, Hyperplasia lienis.

Körper klein, schwächlich gebaut, Haut blass, bedeutende hydropische Schwellung der unteren Extremitäten. Unterhautgewebe fettarm, hydropisch. Muskeln blass, durchfeuchtet.

Herzbeutel enthält viel klare Flüssigkeit, stellenweise durch Faserstoffmassen mit der Herzoberfläche locker verklebt. Die letzteren überziehen das ganze Herz und enthalten zahlreiche graue Knötchen (kleinzellige Anhäufungen). Herz gross, schlaff, die Mitralzipfel verdickt und verkürzt, ebenso die Sehnenfäden, die Basis der Aortenklappen mit warzigen Auflagerungen besetzt. Sklerose der Aorta.

In der l. Pleurahöhle klares Transsudat, die Lunge verkleinert, von zerstreuten pneumonischen Herden durchsetzt, im Uebrigen lufthaltig. Die r. grösser, sonst ebenso.

Milz 14 und 10 Cm., Gewebe zäh, dunkelbraun, mit lichteren Stellen.

Nieren mittelgross, Kapsel gut ablösbar, stark injicirte Venensterne, Gewebe derb, brüchig, stark blutig imbibirt.

Leber gross, braun, Acini klein, im Centrum atrophisch.

Die erwähnte Form der knötchenbildenden fibrinösen Pericarditis kommt bei älteren Leuten nicht so selten vor und scheint namentlich dann einzutreten, wenn nur geringe zellige Auswanderung neben der serösen und fibrinösen Transsudation stattfindet. Dass sie, trotz des makro- und mikroskopischen Bildes, nichts mit dem pathologischen Begriff der Tuberculose gemein hat, braucht für Kenner nicht auseinandergesetzt zu werden.

Die disseminirte Form der Pneumonie, welche sich in diesem Falle vorfindet, wird zwar gewöhnlich als lobuläre oder Broncho-Pneumonie von der lobären, croupösen Form unterschieden, allein ob die Unterschiede als wesentliche, ätiologischen Differenzen entsprechende zu bezeichnen sind, ist noch nicht dargethan. Will man deshalb diesen Fall nicht als in die bezeichnete Combination gehörig betrachten, so ändert dies durchaus nichts am Resultat.

12. Pt.-N. 854. 17. Juli 75. Schmied, Franziska, 29 J. Endocarditis valv. (Stenosis mitralis), Hepatisationes pulm. disseminatae, Pleuritis fibrin. suppurativa, Cicatrices renum.

Körper klein, hochgradig hydropisch, Hautdecken blassgelb, Unterleib stark aufgetrieben, schwappend. Unterhautgewebe fettreich.

L. Pleurahöhle stark dilatirt, enthält eine grosse Menge dunkelgelber Flüssigkeit mit dicken faserstoffeitrigen Belägen auf Lunge und Diaphragma.

Herz gross, Pericard längs der Gefässe getrübt, ziemlich fettreich. Das l. venöse Ostium kaum für eine Fingerspitze durchgängig. Die Ränder der Mitralis verwachsen, die Sehnenfäden verkürzt.

Digitized by Google

L. Lunge enthält zahlreiche dunkelbraunroth gefärbte, luftleere Stellen von härterer Beschaffenheit. R. Lunge sehr klein, mit Faserstoff bedeckt, lufthaltig, braun und trocken. Eine wallnussgrosse Stelle im Unterlappen luftleer, hepatisirt.

Die Bauchhöhle enthält eine grosse Masse faserstoffhaltiger, klarer Flüssigkeit. Netz nach oben zusammengeschoben.

Milz 5 und 7 Cm.

Die Nieren mittelgross, Kapsel gut trennbar, Oberfläche von sparsamen, narbigen Einziehungen uneben, Rinde grauroth, mit einzelnen weiten Gefässen, Pyramiden stärker geröthet.

Leber vergrössert, der seröse Ueberzug stellenweise verdichtet, Substanz braun marmorirt, Gefässe weit.

Harnblase weit, mit dunklem Harn. Uterus gross, derb etc. (Schmied).

Wie in dem vorigen Fall sind auch in diesem Spuren einer früher bestandenen Nierenaffection nachzuweisen. Weder diese Veränderung, noch diejenige der Leber erklärt den hochgradigen Hydrops ascites. Selbst hochgradige Mitralstenosen können lange Zeit ohne denselben bestehen, wenn nicht sog. entzündliche Complicationen hinzutreten. Diese dürften es sein, welche ausgebreitete Veränderungen der Gefässwandungen bedingen, die im Verein mit der durch den Herzfehler gesetzten allgemeinen Störung der Circulation die übermässige Transsudation des Blutserums herbeiführen. In diesem Falle haben wir als Spuren älterer derartiger Veränderungen perihepatitische und pericarditische Verdichtungen, als frischere pneumonische Herde und eine linksseitige eitrig-fibrinöse Pleuritis. Die nicht erheblich vergrösserte Milz scheint anzudeuten, dass die venöse Stauung niemals in diesem Falle eine bedeutende Höhe erreicht hat, was auch bei der geringen Körpergrösse und (vielleicht) einer ruhigen Beschäftigung begreiflich ist. Die Bronchialkatarrhe, welche so häufig bei derartigen Zuständen eintreten und Verschlimmerungen, namentlich Zunahme des Hydrops einleiten, dürften nicht blos durch die Verringerung der respirirenden Fläche, sondern auch durch Infection wirksam werden.

III. Combination von Herz- und Nierenentzündungen.

13. Pt.-N. 331. 19. März 75. Cernik, Veronica, 51 J. Endocarditis mitralis verrucosa, Haemorrhagiae endocardii, renum, pelvis renalis, Embolia art. f. Sylvii sin., Haemorrhagiae cerebri.

Körper mittelgross, mässig kräftig, Hautdecken blass, Unterleib eingesunken. Unterhaut fettarm. Musculatur schwach entwickelt.

Herz schlaff, Aortenklappen etwas rigid, Mitralklappen zeigen frische, zottig-körnige Auflagerungen von gelbbrauner Farbe, die Klappen

Digitized by Google

etwas geschrumpft. Endocard links von zahlreichen Hämorrhagien durchsetzt.

Lungen mässig gross, frei, blutreich, stark ödematös, Bronchialschleimhaut blass.

Milz mässig gross, Kapsel verdickt, Gewebe braunroth, derb, mit mehreren gelben Keilen.

Nieren mittelgross, Kapsel stellenweise adhärent, Substanz mit einigen keilförmigen, gelben und narbigen Herden, von zahlreichen punktförmigen Hämorrhagien durchsetzt. Die letzteren finden sich auch in den Nierenbecken.

Leber mittelgross, der Peritonealüberzug getrübt, Substanz braun, brüchig.

Harnblasenschleimhaut von zahlreichen stecknadelkopfgrossen Hämorrhagien durchsetzt.

Gehirn. Dura gespannt, blass, ausgedehnte Hämorrhagien in der Pia m. linkerseits, weniger rechts, Thrombose der Art. f. Sylvii sin. Grosser hämorrh. Herd mit Perforation in den Seitenventrikel, im Umfang capillare Hämorrhagien. Gewebe im Umfang des Herdes derb, gesonderter bohnengrosser Erweichungsherd im Corp. striatum mit braunrother Masse gefüllt (Soyka).

In diesem Falle treten die rein mechanisch wirkenden, embolischen Processe in den Vordergrund, derselbe bietet in dieser Beziehung einen auffallenden Gegensatz zu dem folgenden Falle. Vielleicht beruht der Unterschied nur in dem Alter der erkrankten Individuen.

14. Pt.-N. 440. 12. April 75. Pakandl, Carl, 27 J. Endocarditis valv. aort. (Insufficienz), Nephritis haemorrh. incipiens, Haemorrhagiae cutaneae, Perihepatitis fibrosa, Ascites.

Körper gross, kräftig gebaut. Am l. Unterschenkel kleine rundliche bläulich-rothe Flecken in der Haut. Unterhaut ziemlich fettreich, Musculatur gut entwickelt.

Herz vergrössert, Sehnenflecken der vorderen Seite. Die r. und hintere Aortenklappe verdickt, verkürzt, miteinander verwachsen, mit frischen und alten unebenen Auflagerungen bedeckt. Aorta 6, A. pulm. 5 1/2 Cm. Umfang am Ostium, Aorta über dem Zwerchfell 5 Cm., Mitralis an den Rändern verdickt. Tricuspidalis- und Pulm.-Klappen frei.

Lungen gross, derb, braun, lufthaltig, Ekchymosen der Pleura.

Bauchhöhle ziemlich viel Flüssigkeit.

Milz 18 und 7 Cm., Substanz brüchig, braunroth, geringer Blutgehalt.

Nieren ziemlich gross, Kapsel gut trennbar, Oberfläche glatt, mit einzelnen Hämorrhagien, Rinde breit, tief grauroth gefärbt, brüchig, Glomeruli blutreich.

Leber gross, mit dem Zwerchfell verwachsen, stellenweise sehnig verdichtet, an der Oberfläche des r. Lappens eine haselnussgrosse, mit klarem Inhalt gefüllte Cyste (Soyka).

Digitized by Google

In diesem Fall ist der Beginn der interstitiellen Nephritis schon deutlich, die Hämorrhagien der Niere können nicht mehr auf einfache capillare Verstopfung zurückgeführt werden, sondern es müssen die embolischen Vorgänge noch ein anderes infectiöses Moment besitzen. Dagegen ist dieser letztere Process noch nicht über die Nieren hinaus gegangen, die Lungen sind frei geblieben.

15. Pt.-N. 661. 1. Juni 75. Habáda, Johann, 46 J., Schlossergeselle. Endocarditis mitralis (mycotica), Pericarditis fibrinosa, Nephritis haemorrh., Pneumonia incipiens, Haemorrhagiae cutis, Hepatitis int. Ascites.

Körper mittelgross, kräftig gebaut, abgemagert. An den Extremitäten und der vorderen Rumpffläche zahlreiche punktförmige Blutaustretungen, über denen stellenweise die Epidermis in Bläschen erhoben ist. Unterleib schwappend. Unterhaut fettreich, Muskeln dünn und blass.

Herzbeutel enthält viel klare Flüssigkeit, beide Flächen von sammetartigen, blassen Faserstofflagen bedeckt, am serösen Ueberzug des r. Herzens ein grosser Sehnenfleck. Herz stark vergrössert, Epicard fettreich. L. venöses Ostium kaum für einen Finger durchgängig, r. Herz erweitert, Musculatur verdickt, Trabekeln von gelben Flecken durchsetzt (fettige Degeneration). Mitralklappen an ihren Commissuren bis auf eine 1 Cm. weite Oeffnung verwachsen. Substanz verdickt, an der r. Commissur von derben, gelben, trocknen, an der Basis verkalkten Auflagerungen besetzt. Musculatur des l. Ventrikels ebenfalls verdickt. Im r. Herzen globulöse Vegetationen. Aorta 7 1/2, A. pulm. 9 Cm. Umfang am Ostium, erstere über dem Zwerchfell 5,2 Cm. Umfang.

L. Lunge entsprechend dem Unterlappen zart fixirt, Gewebe im Oberlappen luftarm, dunkelbraun, von feinschaumigem Serum durchtränkt, gegen die hintere Partie eine derbe braune Stelle. Unterlappen an der hinteren Fläche luftarm, vordere Partie comprimirt, luftarm, trocken. In den Bronchen schleimig-blutige Flüssigkeit. R. Lunge fixirt. Die Adhäsionen etwas ödematös, Gewebe im ob. Lappen luftarm, stark blutig verfärbt, und von schaumlosem Serum durchtränkt, gegen die hintere Partie dunkler, derber. Unterlappen ebenfalls derber, dunkler, von schaumigem Serum durchtränkt.

Bauchhöhle enthält viel klare Flüssigkeit.

Milz adhärent, 17 und 10 Cm. Gewebe derb, brüchig. Kapsel gespannt.

L. Niere in fetthaltiges Zellgewebe eingehüllt. Kapsel zart, Oberfläche glatt, durchsetzt von punktförmigen Hämorrhagien, Rinde graugelb, gequollen, von Hämorrhagien durchsetzt. Pyramiden abgeflacht, dunkelviolett. Schleimhaut des Beckens und der Kelche injicirt, von Hämorrhagien durchsetzt. R. Niere an der Oberfläche glatt, mit einzelnen Narben, sonst ebenso.

Leber vergrössert, Oberfläche körnig, Gewebe lichtbraun, derb, ebenfalls körnig.

Harnblase contrahirt, Schleimhaut dunkelviolett, ekchymosirt. Geschlechtsapparat frei. Gehirn blass, ödematös (Eppinger).

Digitized by Google

Neben Spuren älterer nephritischer Affection findet sich hier eine enorme Ausdehnung capillarer Hämorrhagien, am intensivsten in beiden Nieren entwickelt, welche neben den älteren, bindegewebigen Neubildungen, die nur stellenweise entwickelt sind, eine frische zellige Neubildung erkennen lassen. Auch hier wurde in den faserstoffigen Auflagerungen der Klappen, sowie in dem verdichteten fibrösen Gewebe derselben die Anwesenheit massenhafter rundlicher Körnchen und Stäbchen constatirt, die z. Th. verkalkt waren, in dem interstitiellen Gewebe der Niere äusserst charakteristische Haufen von Monaden, die einzelnen Körnchen durch breite helle Zwischenräume getrennt.

16. Pt.-N. 761. 21. Juni 75. Bacek, Wilhelmine, 21 J., Dienstmannstochter. Endocarditis valv. aort. et mitralis, recurrens, ulcerosa (Insufficienz), Induratio et oedema pulmonum, Infarctus lienis, Nephritis int. haemorrhagica, Hydrops universalis.

Körper klein, gracil, abgemagert. Unterleib, Extremitäten hydropisch. Unterhaut fettarm, Musculatur dünn.

Herzbeutel mit dem Herzen total verwachsen. Herz sehr vergrössert, Endocard leicht verdichtet, Musculatur verdickt, Trabekeln abgeflacht. Höhlen erweitert. Mitralklappen mit reichlichen knolligen Excrescenzen besetzt, am Rande wie zernagt. Ebenso an der hinteren Aortaklappe, innerhalb der Auflagerung Perforation derselben. Im Conus art. das Endocard mit zottigen Excrescenzen besetzt. R. Herz dilatirt, Klappen normal. Aorta 9, A. pulm. 5 Cm. Umfang am Ostium. Herzfleisch zäh, braun.

Lungen derb, bräunlich gefärbt, in den hinteren Theilen luftleer, die Alveolen mit ödematöser Flüssigkeit gefüllt.

Bauchhöhle viel Flüssigkeit.

Milz vergrössert, enthält gelbe keilförmige Herde. Aeltere Thrombose der Art. lienalis (rostfarbige Massen).

L. Niere wenig vergrössert, Kapsel abziehbar, Oberfläche glatt, mit reichlichen narbigen Einziehungen, einzelne punktförmige Hämorrhagien. Rinde vermehrt, blassgelb, Pyramiden blutreicher. R. Niere ebenso, Hämorrhagien reichlich.

Wiederum wurden in diesem Falle in den erkrankten Klappen Monadinen nachgewiesen, und zwar in meiner Abwesenheit von Eppinger. Derselbe hebt ganz besonders im Vergleich mit einem Falle septischer Endocarditis (Pt.-N. 765 vom 20. Juni) die Differenz der Monadinen hervor, indem er die regelmässige, mosaikartige Anordnung und die hellen Zwischenräume zwischen den einzelnen Körnern hervorhebt.

Was die Lungenaffection betrifft, so kann ich ebenfalls nicht aus eigener Anschauung über dieselbe berichten. Doch scheinen ge-

Digitized by Google

ringere pneumonische Veränderungen, vielleicht Residuen des Processes, nicht gefehlt zu haben. Die Nierenaffection war wiederum sehr charakteristisch.

Wir wollen hier aus der Krankengeschichte, welche ich Herrn Collegen Halla verdanke, einige Momente hervorheben, welche unsere Anschauungen unterstützen.

Die Patientin wurde vor 3 Jahren zuerst von Seitenstechen befallen (primäre Lungen- und Pleuraaffection), vor 2 Jahren traten Gelenkschmerzen auf, sowie Anschwellung der unteren Extremitäten (Gelenk- und Nierenaffection) bald darauf allgemeines Anasarka (Herzklappenerkrankung und fortdauernde Allgemeininfection). Seit 1. Januar 75 nimmt letztere Erscheinung wieder zu, seit Anfang Mai Husten und Oedem. Die Temperatur bei der Aufnahme (2. Jan.) beträgt 38,2 R. 32. 2 blasende laute Geräusche an der Mitralis, Herz vergrössert (Dämpfung l. von 3.—6. Rippe, überragt nach r. das Sternum um 2 Cm.). Milzdämpfung vergrössert. Albumin im Harn, der spärlich und dunkelgefärbt ist. Temperatur wechselnd von 37,8—39,5, P. 108—128, R. 28—44, bis zum 16. Juni, dann Abnahme der Pulsfrequenz 84 — höchstens 100. Puls gross, schnellend.

Ich möchte hier nochmals auf die Identität dieser Processe mit den sog. rheumatischen hinweisen und die unregelmässigen Exacerbationen des Fiebers, welche wahrscheinlich von der schubweisen Verbreitung der auf den Herzklappen angesiedelten Monadinen herrühren, betonen. Von höchster Wichtigkeit wäre die mikroskopische Untersuchung des Harns in solchen Anfällen. Wie sehr dieselben von septischer oder gar diphtherischer Allgemeininfection sich unterscheiden, braucht kaum bemerkt zu werden.

Dass derartige Affectionen sich an manchen ihrer Lieblingsstellen zurückbilden können oder geringe Spuren hinterlassen, während sie an anderen sich weiter entwickeln, dafür mag der folgende Fall eine Andeutung geben.

17. Pt.-N. 784, 26. Juni 75. Mareč, Anton, Nagelschmied, 22 J. Pericarditis adhaesiva, Nephritis granularis, Cystis corp. striati, Hydrops.

Körper gross, Hautdecken blass, Leib aufgetrieben, unt. Extremitäten ödematös. Unterhaut fettreich, Muskeln blass, Lymphdrüsen am Halse geschwellt, käsig.

Herz vergrössert, Klappen frei, bindegewebige Auflagerung auf dem Epicard.

Lungen lufthaltig, ödematös.

Milz 6 und 5 Cm., derb, reichliche Pulpa.

L. Niere klein, Kapsel verdickt, Oberfläche granulirt, blass, Rinde geschwellt, hellgrau. R. Niere grösser, sonst ebenso.

Gehirn ödematös, im l. Corp. striatum eine bohnengrosse Cyste.

Man erkennt deutlich die Spuren der Erkrankung der in den

Digitized by Google

früheren Fällen so vielfach in Mitleidenschaft gezogenen Organe, aber nur in den Nieren hat sich der Process weiter entwickelt und den letalen Ausgang frühzeitig herbeigeführt.

IV. Combination von Nieren- und Lungenentzündungen.

Diese letzte mögliche Combination wird nur durch 2 Fälle vertreten, von denen der erste eine abgelaufene Nierenaffection betrifft und deshalb bezüglich des Zusammenhanges beider Affectionen Zweifel bestehen bleiben; der zweite Fall ist bemerkenswerther, weil einige, namentlich klinische Thatsachen für einen derartigen inneren Zusammenhang sprechen, die man als eine Disposition der Nephritiker für Pneumonien bezeichnen kann. Ich führe die Fälle nur auf, um zu weiterer Beobachtung anzuregen.

18. Pt.-N. 411. 6. April 75. Cabrnoch, Wenzel, 38 J., Taglöhner. Pneumonia d., Nephr. int. chron.

Körper mittelgross, abgemagert, Haut blassgelblich.

Herz gross, fettreich, Klappen zart und schlussfähig, Herzfleisch weich, braunroth, Aorta 7, A. pulm. 7.

R. Lunge leicht bindegewebig fixirt, Oberlappen lufthaltig, blutreich, ödematös, Mittellappen grauroth hepatisirt, Unterlappen lufthaltig, sehr blutreich. L. Lunge sehr gross, stark ödematös.

Milz sehr gross, 17 und 10 Cm., derb, Gewebe blutarm.

L. Niere klein, Kapsel stellenweise verdickt, schwer ablösbar, Rinde verschmälert, Oberfläche höckrig. R. Niere ebenfalls sehr klein, sonst ebenso (Schmied).

Die starke, derbe Milzvergrösserung lässt daran denken, dass in diesem Falle einstmals grössere Störungen der Circulation stattgefunden haben. Die Frage der Heilung von Klappenaffectionen wird von Herrn Prof. Jaksch für eine sehr gewöhnliche Erscheinung gehalten, indess fehlt es noch an gehörigen klinischen und anatomischen Nachweisen.

19. Pt.-N. 508. 29. April 75. Schampach, Johann, 34 J., Taglöhner. Pneumonia lob. d. sup., Nephritis int. chron., Hypertrophia cordis, Urämie.

Körper ziemlich gross, kräftig gebaut, abgemagert, Hautdecken blass, Unterhaut mässig fetthaltig. Lungen beiderseits fixirt, Herzbeutel fettreich.

Herz schlaff, l. Seite sehr dickwandig, Herzfleisch dunkelbraun, brüchig, Aorta 7, A. pulm. 6,5 Cm. Umfang am Ostium, die Intima beider vollkommen glatt, Klappen schlussfähig.

L. Lunge lufthaltig, mässig blutreich, ödematös. R. Lunge etwas grösser, Gewebe des Oberlappens von schaumiger Flüssigkeit durchtränkt, an einer Stelle braunroth hepatisirt, in der Mitte des Unterlappens ein taubeneigrosser Herd, der bei Druck trübe Flüssigkeit entleert.

Milz Oberfläche glatt, Gewebe weich, brüchig.

Digitized by Google

L. Niere sehr verkleinert, Kapsel sehr verdickt, Oberfläche fast gleichmässig granulirt, von gelblichen Punkten durchsetzt. Pyramiden violett entfärbt, enthalten z. Th. zahlreiche Cysten. Becken und Kelche erfüllt von einer schleimigen, graugelben Masse. R. Niere ähnlich.

Leber vergrössert, ohne besondere Veränderung (Eppinger).

Ueberblicken wir nochmals die ganze Reihe der Combinationen zwischen Herz-, Nieren- und Lungenentzündungen, so zeigt sich unverkennbar ein innerer Zusammenhang zwischen diesen localen Störungen, ja wir können annehmen, dass, wenn eine derselben fehlt, dieser Mangel ein temporärer, vorübergehender ist und dass zu einer gewissen Zeit des Lebens regelmässig alle 3 Organe in Mitleidenschaft gezogen werden, wie dieses auch nicht anders zu erwarten ist, wenn dem von uns angenommenen, ätiologischen Moment Gewicht beigelegt werden darf. Sehen wir nun zu, welche Verhältnisse für diese Auffassung sprechen und wie sich die einzelnen Localprocesse in ihrer Aufeinanderfolge verhalten.

Die 19 Individuen, deren Sectionsprotokolle mitgetheilt wurden, gehören zu $^2/_3$ dem kräftigsten Lebensalter an, von 20—40 Jahren (20—30 6, 31—40 7 Fälle) und sind zum grossen Theil kräftige Männer aus der arbeitenden Klasse, welche im Uebrigen keine einzige pathologische Veränderung aufweisen. Doch beginnt der Process unzweifelhaft nicht selten schon früher, indem 21- und 22jährige Individuen (Fall 17 und 18) schon abgelaufene und recidivirende Processe aufweisen. Nur wenige der Erkrankten erreichten ein höheres Alter, über 50 Jahre; während nämlich das Alter zwischen 40 und 50 noch 4 Fälle aufweist, hatten nur 2 ein Alter über 50, resp. 60 erreicht, es bieten aber auch diese noch acut recidivirende Formen dar. Der Gang der Erkrankungen innerhalb des einzelnen Organismus wird aus der folgenden Tabelle ersichtlicher hervortreten, welche die einzelnen Fälle mit Rücksicht auf das Alter der Localerkrankung angeordnet enthält, zuerst die frischeren, dann die älteren, recrudescirenden und endlich die mehr oder weniger vollständig zurückgebildeten Herzaffectionen der Reihe nach aufführt.

No. des Falles.	Lungen	Herz.	Nieren.	Andere Organerkrankungen.	Alter.
6.	Hep. lob. sup. d.	E. c. thromb. ulc.	N. haem. u. Narben.	Mening. supp.	31
13	—	E. c. verrucosa.	N. haem. u. ält. Narben.	Embolia cerebri.	51
7	Splen. u. Hep.	Epicard. fibr. Hypertroph. cord.	N. haem. u. ältere Veränderung.	Haem. pelv. ren.	34
1	Hep. bilat.	E. c verrucosa z. Th. verkalkt.	N. haem.	Retinitis uraemica.	42

Digitized by Google

No. des Falles.	Lungen.	Herz.	Nieren.	Andere Organerkrankungen.	Alter.
3	Hep. lob. inf. d. Pleur. fibrin.	E. c. retrahens u. thrombotica Myocarditis.	N. interst. frische Form u. Narben.	—	36
4	Hep. bilat.	E. c. frische u. alte Form.	N. haem. u. Cysten.	—	43
5	Splen. lob. inf. sin.	E. c. frische u. alte, Pericard. adhaesiva.	N. haem.	Haemorrh. intestinales. Icterus. Embol. cerebri.	38
10	Hep. bilat.	E. c. mitr. alte u. frische.	—	Embol. cerebri.	30
11	Hep. disseminat.	E. c. alte u. frische. Pericard. fibrinosa.	—	—	60
14	—	E. c. aort. alte u. frische Form.	N. haem.	Haem. cutaneae.	27
15	(Pneum. ?)	E. c. alte und frische. Peric. fibrinosa.	N. haem. u. ältere Veränderung.	Haem. cutaneae. Hepat. interst.	46
16	(Pneum. ?)	E. c. frische u. alte.	N. haem. u. ältere Veränderung.	Thromb. art. lienalis.	21
2	Hep. lob. sup. d. Bronchiectases.	E. c. mitr. alte, narbige Form.	N. gran. u. haemorrh.	Ulcerationes intest. uraem.	25
8	Hep. bilat.	E. c. und Epic. fibrosa.	N. gran.	Haem. intest.	27
9	Hep. lob. sp. sin.	E. c. alte.	Cicatr. cyst. ren. Hydronephr.	—	48
12	Hep. disseminat. Pleur. fibrin.	E. c. mitr. retrahens.	Cic. renum.	—	29
17	—	Peric. adhaes.	N. granul.	Cyste d. Corp. striat.	22
18	Hep. d.	—	N. granul.	—	38
19	Hep. d.	—	N. gran. u. Cat. pelv. ren.	—	34

Ueberblickt man diese ganze Reihe, so fallen zwei wichtige Thatsachen sofort in die Augen: 1) dass die relativ frischen Formen der Herzaffection, welche sich am Anfang derselben befinden, relativ häufiger mit hämorrhagischen Nephritisformen combinirt sind, während später die narbigen und granulären Formen der Nephritis überwiegen, und 2) dass eine grosse Zahl der frischen hämorrhagischen Nephritiden schon ältere Veränderungen erkennen lassen, selbst in denjenigen Fällen, in denen die Klappenaffection als relativ frisch taxirt werden muss. Es ergibt sich daraus, dass der betreffenden Nierenveränderung entweder nicht nothwendig eine Herzveränderung vorhergeht, oder dass diese letztere, was uns wahrscheinlicher erscheint, sich zurückbilden kann, nachdem sie zu Nierenveränderungen Veranlassung gegeben. Für die letztere Auffassung können auch diejenigen Fälle verwerthet werden, in denen nur Spuren

Digitized by Google

früherer Herzaffection vorhanden sind. Doch soll noch keineswegs geleugnet werden, dass unter Umständen bei dieser Affection Lungen und Nieren allein betheiligt sein können, während das Herz frei bleibt. Hierfür kann neben unseren älteren Fällen namentlich der von Bartels während des Lebens beobachtete angeführt werden und zweifle ich nicht, dass bei sorgsamer Beobachtung häufiger diese Combination gefunden wird.

Werfen wir nun noch einen Blick auf die Erkrankungen der übrigen Organe, welche diese Combinationsformen begleiten, so möchte ich zunächst die Weiterverbreitung der Nierenhämorrhagien in Fall 7 auf die harnleitenden Wege hervorheben. Da die Schleimhautgefässe der letzteren keine besonders günstigen Verhältnisse für das Geschehen von Embolien darbieten, namentlich auch anderen arteriellen Gebieten angehören, als demjenigen der Nieren, so kann man die ganze Erscheinung nicht vom Herzen ableiten, um so mehr als in diesem Falle eine jede Klappenerkrankung fehlt. Es handelt sich daher in diesem wichtigen Falle nicht um rein embolische Gefässverschliessungen als Ursachen der Hämorrhagien, sondern um Störungen, welche sich allmählich von den Nieren aus auf die harnleitenden Wege verbreitet haben. Auch das mechanische Moment der stärkeren Gefässspannung, welches Traube vorzugsweise betont, kann bei dieser Localisation der Hämorrhagien die Verhältnisse nicht vollständig erklären. Der Nachweis der Monadinen ist in diesem Falle freilich nur für die Hirnventrikelflüssigkeit (s. Tab. S. 417, F. Ludwig Pt.-N. 328) geführt worden, hier aber war der Befund einer der überraschendsten durch die Massenhaftigkeit der Organismen. Da ich damals mich nur mit der Aetiologie der Pneumonie beschäftigte, so legte ich auf den übrigen Befund geringeres Gewicht; erst allmählich durch die sich mehrenden Combinationsfälle wurde ich auf diese Beziehungen aufmerksam. Es mag dies als ein Beweis der Unbefangenheit und Vorsicht unserer Beobachtungen angeführt werden.

Hieran würde sich die hämorrhagische Retinaaffection anschliessen, welche in den Fällen 1 und 2 constatirt wurde. In dem ersteren wurde die Anwesenheit der Monaden in und längs der Blutgefässe von mir und Eppinger am frischen Präparat sehr leicht constatirt, im zweiten konnte sie an den in Müller'scher Flüssigkeit erhärteten Augen erst nach sehr sorgfältiger und mühsamer Isolation der Gefässe festgestellt werden. Es wäre gewiss von grossem Interesse, auch solche Fälle von M. Brightii auf die Anwesenheit der Monaden in den Retinalgefässen zu untersuchen, welche noch keine gröberen Veränderungen der Netzhaut aufweisen. Uebrigens ist die

Digitized by Google

Retina ein ausgezeichnetes Object für derartige mykotische Processe; so hat sie mir bei der Hämophilie der Neugeborenen werthvolle Resultate geliefert. Beiläufig bemerkt dürfte diese Beobachtung, falls sie sich weiter bestätigt, den lange geführten Streit erledigen, ob die urämische Retinitis stets mit Hämorrhagien beginnt, oder ob die fettig degenerirte Zellen enthaltenden Herde auch ohne dieselben entstehen können. Handelt es sich hierbei in der That um monadistische Importation auf den Gefässbahnen, so wird das Entstehen oder Ausbleiben von Hämorrhagien von der Massenhaftigkeit der Einwanderung der Monaden in die Gefässe, resp. ihrer Vermehrung in denselben abhängen und Hämorrhagien bald ausbleiben, bald eintreten können.

Thrombotische Verschliessung grösserer Arterien kam 4 Mal vor, und zwar war in 3 Fällen (Nr. 5, 10 und 13) die Art. f. Sylvii, in einem (Nr. 16) die Art. lienalis betheiligt. Wir werden nicht daran zweifeln können, dass es sich hier im Allgemeinen um eine Embolie gröberer Arterien handelt, zumal verruköse Formen linksseitiger Endocarditis in jedem dieser Fälle vorhanden waren; doch dürfte auch hier eine weitere Analyse des Thrombus, der sich gewöhnlich rasch vergrössert, sowie des Gefässinhaltes in den hämorrhagischen Partien zu empfehlen sein. Eine ältere Cyste des Corp. striatum findet sich im Falle 17 neben adhäsiver Pericarditis und Granularatrophie der Nieren, vielleicht ein Zeichen mehr für dereinst ausgebreitetere, auch das Endocardium des linken Herzens in Mitleidenschaft ziehende Processe.

Ferner sind hervorzuheben die in 2 Fällen (Nr. 14 und 15) vorhandenen Hauthämorrhagien, welche an die Schönlein'sche Peliosis rheumatica erinnern, neben recurrirender Endocarditis sinistra. Auch hier fehlt noch eine eingehendere mikroskopische Analyse, ebenso wie in der hämorrhagischen Darmaffection, welche im Fall 5 und 8, sowie der ulcerösen urämischen Affection des Darms, welche im Falle 2 beobachtet wurde. Der Fall 6 mit hinzukommender eitriger Meningitis wird im folgenden Paragraph berücksichtigt werden.

Der Nachweis der Monadinen in diesen Combinationsfällen ist freilich bis jetzt nur in einzelnen derselben und auch in diesen nicht in allen erkrankten Organen geliefert worden, und zwar in 3 Fällen (Nr. 1, 15 und 16) in der Herzklappenerkrankung, 2 Mal im Bronchialsecret bei pneumonischer Erkrankung (Fall 1 und 3), einmal in der Retina (Fall 1) und einmal in den Nieren (Fall 15).*) Eine höchst

*) Seither ist dieser Nachweis mehrfach geleistet worden, u. A. auch in einem Falle aus dem Jahre 1873, einem der ersten Fälle hämorrhagischer Nephritis, die ich in Prag secirt habe.

Digitized by Google

erfreuliche Ergänzung dieser Befunde bringt dann Bartels in dem schon erwähnten Werke (v. Ziemssen, Path. B. IX. S. 243), indem er mittheilt, dass Heller in mehreren Fällen von acut entzündlicher Nierenschwellung Pilzembolien in diesem Organ nachweisen konnte. Zwei dieser Fälle, eine Puerpera und ein Nekrotomirter, gehören wohl jedenfalls der septischen Infection, also den Mikrosporinen-Krankheiten an, der dritte mit Endocarditis der Mitralis und kleinen Hämorrhagien verschiedener Organe gehört vielleicht hierher; doch waren auch hier Fisteln des Kniegelenks vorhanden. Dagegen führt der Autor selbst einen von ihm beobachteten Fall an, der unstreitig zu den monadistischen Erkrankungen gehört: einen Matrosen, bei welchem sich eine hämorrhagische Nephritis zu ulceröser Endocarditis gesellte. Derselbe erkrankte heftig fieberhaft auf der Reise, wurde hydropisch und erlag nach wenigen Wochen.

Nach den dem allerdings sehr reichen Material unseres Instituts entnommenen und während des kurzen Zeitraumes von 7 Monaten beobachteten Fällen muss ich annehmen, dass diese Combinationen viel häufiger sind, als man bis jetzt geneigt ist anzunehmen, und erwarte bestimmt, dass weitere Bestätigungen sich bald ergeben werden. Nachdem einmal das Princip gefunden, hat es keine Schwierigkeit, die Beobachtungen zu vermehren und bis in das feinste Detail auszuarbeiten. Wir werden uns nicht dieser Aufgabe entziehen und bemerken hierbei, dass es uns zuvörderst passender erschien, das Gesammtmaterial, ohne Auswahl der einzelnen Fälle, beizubringen, auch wenn die mikroskopische Untersuchung noch manche Lücken aufweist.

Nur wer mit der Technik der letzteren und dem anstrengenden Betrieb einer grossen pathologisch-anatomischen Anstalt nicht vertraut ist, wird uns, d. h. mir und meinen Assistenten, einen Vorwurf daraus machen können, dass nicht jeder Fall bis ins Detail mikroskopisch erläutert ist. Zudem ist manche einschlägige mikroskopische Beobachtung gemacht worden, aber in der Ueberhäufung mit Arbeit vergessen worden zu notiren; ich habe aber nur diejenigen Erfahrungen mitgetheilt, deren Resultat sofort niedergeschrieben wurde.

§ 7. *Implantationswege der Monaden. Acuteste monadistische Erkrankungen.*

Wenn die bisher vorgetragenen Beobachtungen uns zeigen, dass, wenn einmal Monadinen im Innern des Organismus angesiedelt sind, dieselben zu einer Reihe von Erkrankungen und tiefen Entartungen zahlreicher, nur durch die Blutbahnen verbundener Organe führen können, so ergibt sich die weitere Frage der ersten Importation dieser

Digitized by Google

Organismen in den Körper. Wir werden dieselbe am ehesten lösen können, wenn wir die ersten Anfänge der Erkrankung zu ermitteln suchen. Anatomisch wird dies bei leichteren Störungen des Gesundheitszustandes, mit welchen wahrscheinlich die meisten der Combinationsformen beginnen, schwer oder selten zu ermitteln sein. Doch kommen solche Fälle vor, in denen ein günstiger Zufall den Weg zeigt.

Einen derartigen Fall beobachtete Eppinger, als wir bei Gelegenheit der durch Monadinen angeregten multiplen Entzündungen auf diese Fragen aufmerksam wurden. Bei einem 75jährigen Manne (Kritsch, Josef, Pt.-N. 527, 2. Mai 75), der an einer incarcerirten und operirten Cruralhernie zu Grunde gegangen war, fanden sich ausser Nekrose des eingeklemmten und en masse in einem Divertikel des Bruchsacks reponirten Ileumstücks in beiden Lungen zahlreiche (lobuläre) Hepatisationsherde, in denen neben einem gallig-gefärbten zelligen Inhalt in den Alveolen grosse Massen von Monadinen vorhanden waren. Die galligen Massen, welche sich stets nur neben den letzteren vorfanden, liessen annehmen, dass beide zusammen wahrscheinlich bei dem Erbrechen aus dem Darm in die Bronchen gelangt seien.

Die Andeutung, welche diese Beobachtung ergibt, dass im Darm die primäre Entwicklungsstätte dieser Organismen, wenigstens in einer gewissen Anzahl von Fällen, gesucht werden müsse, findet nun ihre Bestätigung in gewissen, schnell tödtlichen Intestinalaffectionen, welche zu den monadistischen Erkrankungen gehören. Derjenige Fall, welchen wir als Beleg hierzu aus diesem Semester anführen können, präsentirte sich unter dem Bilde einer exquisiten Cholera, die, in Abwesenheit epidemischer asiatischer Cholera, als Ch. nostras aufgeführt wurde. Wir müssen es, da dieses der einzige derartige Fall blieb, dahingestellt sein lassen, ob dieser Name stets derselben Veränderung reservirt bleiben kann.

20. Pt.-N. 773. 24. Juni. Speicher, Josef, 64 J., Bäcker. Gastroenteritis acutissima (Cholera nostras), Mycosis monadina.

Körper gross, stark gebaut, Hautdecken leicht cyanotisch, schlaff. Cutis anserina, Musculatur starr. Augen halonirt. Unterleib aufgetrieben, gespannt, Unterhaut fettarm. Musculatur blass, zerreisslich.

Pericard fettreich, enthält etwa 1 Unze röthlicher Flüssigkeit, z. Th. mit dem Herzen verwachsen. Herz vergrössert, fettreich, schlaff, Höhlen weit.

L. Lunge überall bindegewebig fixirt, stark aufgetrieben. Gewebe lufthaltig, blutreich, in den unteren Theilen leicht durchfeuchtet. In den Bronchen blutig gefärbte Flüssigkeit. Die ganze Aorta starr, die Intima verkalkt. Pharynx blass, trocken, Larynx und Trachea blass, mit zähem Schleim bedeckt.

Digitized by Google

Das Bauchfell fettreich, glänzend, in der Bauchhöhle nur einige Tropfen klarer Flüssigkeit. Milz vergrössert, weiche Pulpa.

Nieren mittelgross, Oberfläche glatt, feucht, Rinde blassgrau-violett, Pyramiden dunkler gefärbt. Die l. enthält eine Harncyste. Magen stark durch Gas aufgetrieben. Innenfläche schleimig belegt, blassgrau-violett gefärbt. Im Dünn- und Dickdarm flüssiger gallig gefärbter Inhalt. Schleimhaut fest, derb, die solitären Follikel stark hervorragend, im Rectum Schleimhaut leicht violett gefärbt. Leber gross, Gewebe derb, brüchig, dunkelgraubraun, in der Gallenblase neben Concretionen zähflüssige Galle. In der Harnblase einige Tropfen blassen Harns, Samenblase collabirt, Hoden schlaff, blass.

Schädel gross, länglich-oval, mit tiefen Arterienfurchen. Im gr. Sichelblutleiter flüssiges Blut, unter der Dura mater rechterseits eine geringe Menge ausgetretenen Bluts. In der Marksubstanz enthalten die Gefässe viel dunkelflüssiges Blut. Ventrikel dilatirt, mit klarer Flüssigkeit, die Pl. chor. violett.

Die mikroskopische Untersuchung des Darminhalts, des Bluts, der Ventrikelflüssigkeit ergab in allen diesen Flüssigkeiten eine ungeheure Masse von lebhaft beweglichen Monaden und Fäden. Die letzteren waren namentlich im Blut von z. Th. enormer Grösse, so dass sie über das Gesichtsfeld hinausragten (Hartn. 7), sämmtlich beweglich, die grösseren in langsamen Spiralen sich fortschiebend. Da die Fäulnisserscheinungen an der Leiche keineswegs besonders entwickelt waren und sämmtliche an demselben Tage untersuchten, z. Th. schon älteren Leichen keine Spur derartiger Befunde im Blut aufwiesen, können wir nicht daran zweifeln, dass die Monadinen schon im Leben des Individuums in den genannten Flüssigkeiten vorhanden waren, wenn sie sich auch nach dem Tode noch weiter vermehrt haben mögen. In diesem Fall dürfte kein Zweifel daran sein, dass die Monadinen im Darm gezüchtet und von hier aus in das Blut eingewandert sind.

Mit Cholera asiatica kann der Fall nicht verwechselt werden, da bei dieser im Darm reichliche Schleimansammlungen stattfinden, welche zuerst die Oberfläche der Schleimhaut überziehen, dann sich ablösen und die in den Reiswasserstühlen am Anfang des Processes selten fehlenden grauen Ballen bilden; es enthalten dieselben ausser abgestossenem Epithel ruhende Mikrococcenballen, keine Monaden. Die gallige Färbung des Darminhalts kann auch in den frischesten Fällen von Cholera asiatica vorhanden sein. Nur beiläufig sei bemerkt, dass bei der letzteren dieselben Ballen auch im Stroma der Darmschleimhaut, namentlich im submukösen Gewebe vorhanden sind.*)

*) Zur Untersuchung solcher Präparate, welche neben Fettkörnchenzellen Mikrococcen enthalten, empfehle ich die mikroskopischen Schnitte zur Entfernung des Fettes längere Zeit in Mischungen von Alkohol und Aether aufzubewahren.

Digitized by Google

Schwieriger ist die Differentialdiagnose der monadistischen Darmaffection gegenüber jenen intestinalen Mykosen, welche zuerst von Buhl und Wagner beschrieben, neuerdings von W. Müller den Milzbranderkrankungen zugerechnet werden. Wenige Tage nach dem vorstehenden Fall kam ein solcher vor, über den hier zum Vergleich Bericht gegeben werden soll.

21. Pt.-N. 795. 30. Juni 75., Rust, Anton, 32 J., Schneider. Enteromycosis haemorrhagica.

Körper mittelgross, kräftig gebaut, gut genährt, Haut blass, an den abhängigen Stellen schwach geröthet. Unterleib in der oberen Hälfte ausgedehnt, ziemlich gespannt. Unterhaut fettreich, Musculatur gut entwickelt, durchfeuchtet, dunkelbraunroth.

Herzbeutel enthält klare Flüssigkeit. Herz mittelgross, Klappen und Ostium normal, Musculatur gut entwickelt, Endocard stellenweise röthlich verfärbt. Aorta 7, A. pulm. 9 Cm. Umfang.

In den Pleurahöhlen klare Flüssigkeit.

Lungen nicht adhärent, lufthaltig, von verschiedenem Blutgehalt, in den Bronchen schleimige Flüssigkeit. Schleimhaut des Pharynx, Larynx und der Trachea bläulich gefärbt.

In der Bauchhöhle reichliche Menge von Flüssigkeit (Beschaffenheit?), Lage der Eingeweide normal, Dünndarmschlingen an einzelnen Stellen dunkel blauroth gefärbt, ebenso das Mesenterium und die sehr bedeutend vergrösserten Mesenterialdrüsen.

Milz 13, 8, 3 Cm., Kapsel schlaff, Pulpa weich.

L. Niere ziemlich gross, Kapsel zart, ablösbar, Rinde röthlich braun, Gewebe fest, zäh.

Magen Schleimhaut blass, an der hint. Wand zwei hämorrhagische Erosionen.

Schleimhaut des Dündarms trüb, blass, stark gefaltet; in regelmässigen Abständen, welche den einzelnen Schlingen entsprechen ist die Darmwandung in der Ausdehnung von 5—10 Cm. dunkelblau gefärbt, sehr bedeutend verdickt, derb, an der Oberfläche mit grünlichgelben Schorfen, welche sich auf der Höhe auch hier vorhandener Falten befinden, niemals den Peyer'schen Plaques entsprechen, welche vollkommen frei sind. Die derbe, wässrig-blutige Infiltration erstreckt sich bis zur Serosa. Im Dickdarm ist die Schleimhaut blassgrau gefärbt, streckenweise, namentlich im Coecum, stark ödematös, am letzteren Orte mit kleinen Substanzverlusten. Schleimhaut des Rectum blass, ohne Veränderung.

Leber gross, schlaff, bräunlich, Acini klein, Gallenblase mit wenig galligem Inhalt.

Harnblase stark contrahirt, Pankreas gross, derb, grobkörnig.

Dura m. blutreich. Gehirnsubstanz fest und blass, Marksubstanz mässig blutreich. In den Basalsinus dunkles, flüssiges Blut.

Sowohl der Darm, vorzugsweise an den hämorrhagischen Stellen, als auch die stark gerötheten und geschwellten Mesenterialdrüsen,

Digitized by Google

sodann die mesenterialen Lymphgefässe und endlich das Blut enthielten in grosser Masse unbewegliche Stäbchen von 30 bis höchstens 40 μ Länge, welche vielfach mit ihren Enden zu Reihen vereinigt waren. Die ersten 3 Organe waren förmlich vollgestopft von denselben, das Blut zeigte sie spärlicher, daneben Mikrococcen und kleinere Formen von Stäbchen. Sehr bemerkenswerth gegenüber dem vorher angeführten Fall ist der Mangel jeder Bewegung an diesen Organismen und wird hierdurch so recht deutlich die Verschiedenheit dieser Form von den Monadinen demonstrirt. Ob dieselbe, wie W. Müller und Leube annehmen, dem Milzbrand zugerechnet werden kann, möchte ich für den vorliegenden Fall nicht so bestimmt behaupten, da die Fäden durch ihre Gliederung von den ebenfalls unbeweglichen Bakteridien des Milzbrands sich doch sehr wesentlich unterscheiden. So sehen wir vom Darm aus eine ganze Reihe verschiedenartiger Schistomykosen ausgehen, darunter auch acute monadistische Erkrankungen. Es ist dieses aber keineswegs der einzige Weg, auf welchem die Importation der letzteren erfolgen kann. Der früher gelieferte Nachweis derselben in der lobären genuinen Pneumonie weist auch auf die Lungen hin, und endlich können wir noch den Nachweis liefern, dass dieselben von Verletzungen aus in den Organismus eindringen können.

Schon bei Gelegenheit der Untersuchung von Hirnventrikelflüssigkeit wurden 4 Fälle septischer Affectionen angeführt, in denen diese Flüssigkeiten Monadinen enthielten, doch mussten 2 derselben (P.-N. 355. Luxatio vert., Decubitus und P.-N. 363. Dynamitverletzung) als zweifelhaft gelten, während in dem dritten (P.-N. 382. Phlegmone post fract. fem.) unzweifelhaft Monadinen und Mikrosporinen nebeneinander vorkamen; hierzu kommt nun der in der ersten Tabelle angeführte Fall von Phlegmone und Erysipel (P.-N. 285), welcher die Gruppe der monadistischen Erkrankungen wesentlich erweitert, indem er die Erysipele denselben anzureihen nöthigt. Die flüchtige, schnell sich verbreitende Art dieser Affection stimmt auf das Beste mit den erörterten biologischen Eigenschaften dieser Organismen überein. Die sorgfältige Krankengeschichte, aus welcher ich die wesentlichsten Punkte hervorhebe, verdanke ich meinem Collegen Heine, welcher, sowie sein 1. Assistent, Herr Dr. Weil, schon während des Lebens des Patienten im Blut bewegliche Stäbchen gesehen hatten.

22. *Pt.-N. 285. Chobocky, Josef, 56 J., Taglöhner. Erysipelas phlegmonodes cruris. sinistri. Erkrankt 11. Jan., gestorben 9., secirt 10. März.*

Krankengeschichte. Pat. wurde am 11. Jan. von der Achse

Digitized by Google

eines vorüberfahrenden Wagens in der Mitte des l. Unterschenkels über der Cr. tibiae gequetscht, ging aber noch 2 Tage seinen Geschäften nach, dann bemerkte er eine Anschwellung an der Streckseite des l. Unterschenkels, die Haut war daselbst geröthet und schmerzhaft, dabei Frösteln. Die Schwellung und Röthung ging am 14. auf den Fussrücken über. Es zeigt sich, bei der Aufnahme, der l. Unterschenkel des starken Mannes an seiner ganzen Oberfläche gleichmässig geschwellt; ebenso die Gegend des Tibio-Tarsalgelenks und der Fussrücken, die Haut ist stark gespannt und intensiv geröthet, nach der Patella zu wird die Röthung fleckig, heller und erstreckt sich inselförmig über die innere und hintere Fläche des Oberschenkels. Die Leistendrüsen der l. S. geschwellt. Am Metatarsophalangealgelenk der l. kl. Zehe eine Schwiele, unter welcher sich ein kleines, zackiges Geschwür befindet. In der Umgebung ist die Haut in einer Blase erhoben, ähnliche Bläschen findet man längs der Streck- und Innenseite des Unterschenkels. Bei Druck verschwindet die Röthe für einige Zeit und bleibt eine Grube zurück.

17. Jan. Temp. 39 M. 39,4 Ab. Einpinselung mit Jodtinctur, Eisbeutel, doch schreitet am 19. das Erysipel fort, erst am 21. (Temp. 38,6 und 38,4) kommt es zur Begrenzung und beginnt abzublassen am 23., doch zeigt sich an diesem Tage wieder eine Temperatur von 39,0 und 39,4. Sodann bilden sich Abscesse, welche vom 25. Jan. bis 5. Febr. mit Incisionen u. s. w. behandelt werden. Die Temperatur geht während dieser Zeit allmählich herunter und hält sich zwischen dem 1. und 5. Februar zwischen 37,2 und 37,8.

Am 6. Februar früh Frost. Am oberen Drittel des Oberschenkels Eiterentleerung. Temp. 40,4 Mg., 40,6 Ab. Die Röthung verbreitet sich in den nächsten Tagen wieder über den ganzen Schenkel. Am 8. neuerdings Schüttelfrost (Temp. 39,6 Ab.), am 10. Verbreitung des Erysipels über die Hüfte, gegen den Rücken.

Die Temperatur geht in den nächsten Tagen herunter, die gerötheten Stellen erblassen am 16. Febr. Letzte febrile Abendelevation auf 38,2, dann normale Temperatur, die Wunden sind am 20. nahezu verheilt. Doch finden sich noch kleine Abscesse, die am 27. Febr., 3. und 5. März eröffnet werden. Temp. schwankt zwischen 36,2 und 37. Am 8. März röthet sich der Rand der letzten Incisionswunde, Morgentemp. 36,6, 4 Uhr Nm. heftiger Schüttelfrost, Ab. Temp. 40,0. Am 9. Erysipel am Fussrücken und über die Crista ilei fortgeschritten, Zunge trocken, Cyanose der Haut und Lippen.. Temp. Mg. 39,2, 2 h. Nm. Tod (trotz sofort angewandter grosser Chinindosen, Eisbeutel, Jodtinctur).

Sectionsbericht. Körper gross, kräftig gebaut, gut genährt. Linke unt. Extremität ödematös geschwollen, an derselben äusserst reichliche, mit trockenen Borken belegte Wunden; nach der Ablösung der ersteren erscheinen die Ränder der Incisionen mit einander völlig vereinigt und erblasst.

Unterhautgewebe äusserst fettreich. Jugularvenen enthalten flüssiges Blut.

Pericard sehr fettreich, enthält etwa $1\frac{1}{2}$ ℥ klare gelbe Flüssigkeit. Herz gross, fettreich, contrahirt. Herzhöhlen enthalten ziemlich derbe, festhaftende Gerinnsel. L. Ventrikel erweitert, l. und r. Aortenklappen

Digitized by Google

in 12 Mm. Länge verwachsen, die Verwachsungsstelle knotig, mit glatter Oberfläche. Die übrigen Klappen schlussfähig. Herzfleisch fest, dunkelbraun. Aorta 10, A. pulm. 7 Cm. Umfang am Ostium. Intima beider blutig imbibirt, Aorta etwas rigid.

L. Lunge mässig gross, lufthaltig, etwas derber, leicht durchfeuchtet, blutreich. Bronchen enthalten grauen Schleim, Schleimhaut dunkelviolett. R. Lunge stellenweise fixirt, etwas kleiner, Gewebe im Oberlappen lufthaltig, blutreich, in der Spitze ein derber käsiger Knoten, Unterlappen lufthaltig, blutreicher, leicht ödematös. Bronchen wie links.

Schleimhaut des Pharynx mit zähem Schleim belegt, blass, Schildknorpel verknöchert, Schleimhaut des Larynx und der Trachea blass. Aorta thor. desc. rigid.

Peritoneum fettreich, im Cavum p. wenig klare und gelbe Flüssigkeit. Milz bedeutend vergrössert, Kapsel gespannt, Gewebe breiigweich, zerfliessend, dunkelviolett gefärbt.

Nieren etwas klein, Kapsel verdickt, Oberfläche haftend, zerreisst stellenweise, fein granulirt. Rinde sehr schmal.

Magen reichliche Speisereste enthaltend, Schleimhaut blass und zart. Mesenterium des Dünndarms fettreich. Im gasgefüllten Dickdarm reichliche, ziemlich flüssige Fäces. Schleimhaut blass. Ebenso Dünndarm, der breiigen Chymus enthält.

Leber vergrössert. Oberfläche glatt, Gewebe blassbraun, Acini verstrichen, Galle zähflüssig.

Harnblase enthält wenig lichten Harn, Schleimhaut blass. Prostata derb, blass. Hoden schlaff.

Das Unterhautzellgewebe des l. Unterschenkels ist ödematös geschwollen. Die Muskeln etwas dunkel, die Gefässe entleeren sämmtlich dunkles, flüssiges Blut, Pia m. ödematös, getrübt, Marksubstanz etwas blutreich, Plexus lichtbraun, Ventrikel weit, Ependym derb. Basalsinus enthalten flüssiges Blut (Eppinger).

Während der Section wurden in der früher geschilderten Weise eine Reihe von Flüssigkeiten in Glasröhrchen gesammelt, z. Th. sofort, z. Th. in den nächsten Tagen untersucht. Es ergab die reichliche ödematöse Flüssigkeit aus dem Unterhautgewebe des linken Unterschenkels, welche in dem Glasröhrchen geronnen war, in dem flüssigen Antheil durchaus keine fremden Elemente, überhaupt nur spärliche Rundzellen, in den Gerinnseln dagegen ausserordentlich zahlreiche, oftmals verzweigte Ketten von Mikrococcen. Ebensolche fanden sich auch in der Pericardialflüssigkeit. Im Blut und in der Flüssigkeit der Hirnventrikel dagegen fanden sich zahllose, äusserst lebhaft bewegliche Monadinen in Stäbchen- und Kugelform.

Es erschien nun wichtig zu ermitteln, ob diese beiden Formen in genetischem Zusammenhange mit einander stehen. Die Kettenform, welche schon von Orth als besonders charakteristisch für die erysipelatöse Flüssigkeit angegeben wird, kann allerdings für diese insofern diagnostische Bedeutung haben, als dieselbe ohne Bei-

Digitized by Google

mischung von Mikrococcenballen bei septischen Processen nicht gefunden wird. Für die Untersuchung der Flüssigkeit ist ihre Gerinnungsfähigkeit hervorzuheben, die Schistomyceten werden von den Faserstoffmassen eingeschlossen und die durch die Contraction der letzteren ausgepresste klare Flüssigkeit ist dann vollkommen frei von denselben. Indem es sich nun um die Frage handelte, ob hier eine gemischte oder eine reine Monadinen-Affection vorliegt, war es zunächst wünschenswerth, die weiteren Entwickelungen der Ketten zu verfolgen. Zu diesem Zwecke bediente ich mich der Objectträgerculturen und fertigte am 16. März drei solcher Objecte an. Das hierzu verwendete Impfmaterial wurde zweien bis dahin noch nicht geöffneten Glasröhren entnommen, von denen die eine Hirnventrikel-, die andere ödematöse Flüssigkeit von Fall 21 enthielt. Die Monadinen der ersteren waren bereits (6 Tage nach der Aufsammlung) unbeweglich geworden, ohne dass ihre Form und Anordnung erheblich verändert war; nur schienen die kugligen und kurzen Formen häufiger geworden zu sein. In Präp. I. wurde mit viel Taubeneierweiss und wenig Luft eine ganz geringe Menge Hirnventrikelflüssigkeit eingeschlossen. Die Bewegungen der Monaden begannen schon nach kurzer Zeit; in Präp. III. wurde ein Tropfen derselben Flüssigkeit mit wenig Monaden, durch Luft von der Albuminschicht getrennt, eingeschlossen. Die Bewegungen der Monaden stellten sich nicht ein, bis am nächsten Tage durch Schütteln eine Vereinigung der beiden Flüssigkeiten hergestellt war. In Präp. II. wurde ein Stückchen des Fibringerinnsels mit unbeweglichen Ketten, Eierweiss und Luft eingeschlossen. Am 17. März fanden sich dieselben beweglichen Formen, wie in der Ventrikelflüssigkeit, auch in diesem Präparat vor, es lagerten sich die Bakterien in parallelen Reihen und zerfielen dann zu Kugelmosaiken (Fig. 4, Taf. V).

Es war demnach festgestellt, dass die Ketten bei Erysipel nichts Anderes sind, als ein Entwickelungsstadium von Monadinen. Die Aehnlichkeit in Form und Grösse mit denjenigen der Pneumonie und Endocarditis macht es wahrscheinlich, dass auch diese mit einander identisch sind und so die klinische Verwandtschaft dieser Processe ihre Erklärung und Bestätigung findet. Doch wäre es noch nöthig, durch den Versuch nachzuweisen, dass durch Uebertragung der erysipelatösen Monadinen in die Lungen Pneumonie und umgekehrt durch diejenigen der Pneumonie Erysipel erzeugt werden kann, wenn die letzteren in das Hautgewebe eingebracht werden.

Zum Schluss sei noch darauf hingewiesen, dass in dem früher angeführten Fall eitriger Meningitis (P.-N. 350. 23. März 1875. Steyskal,

Digitized by Google

Carl, 16 J., Realschüler) der Hirnventrikelinhalt ausserordentlich reich an Monadinen war (s. Tabelle S. 415). Es scheint demnach, dass auch die Formen spontaner, nicht epidemischer Meningitis supp. in die Kategorie der monadistischen Erkrankungen gehören. Es wird noch weiter zu ermitteln sein, ob leichtere erysipelatöse Processe oder entzündliche Erkrankungen des Respirationsapparates diesen Processen vorangehen. In unserem Fall wurde die Entstehung des in wenig Tagen tödtlichen Processes einer Verletzung (Contusion) beim Turnen zugeschrieben. Ich wäre geneigt, auch in diesem Fall dem Trauma nur die Bedeutung einer Hülfsursache beizulegen, welche bei einem bereits inficirten Individuum die schwerere Erkrankung veranlasst hat. Bedenkt man, wie viele derartige Verletzungen ohne gleich schwere Folgen bleiben, so wird dieser Auffassung einige Berechtigung nicht abgesprochen werden können.

Zum Beweise der nahen Verwandtschaft pneumonischer und meningitischer Processe mag hier der folgende Fall angeführt werden, der eine Combination dieser beiden Störungen darbietet. Die Lungenaffection ist entschieden die frischere und wird dieser Fall deshalb gleichsam die weitere mögliche Entwickelung des in der Tabelle S. 443 unter No. 6 angeführten darstellen:

Spörer, Josef, 75 J., Zuckermeister. Pneumonia lobaris sinistra, Meningitis cerebrospinalis, Degeneratio parench. renum, hepatis, Arteriosclerosis, Kyphoscoliosis.

Körper mittelgross, kräftig gebaut, starke Todtenflecke, Haut gelblich gefärbt, Unterleib eingezogen, Wirbelsäule in der Mitte des Brusttheiles nach hinten und rechts vorgewölbt.

Unterhaut fettarm, Muskeln kräftig entwickelt, trocken, braunroth, Lungen stark retrahirt, hinten adhärent.

Herz gross, schlaff, fettreich. Epicard sehnig verdichtet, in den Höhlen viel Blut- und Faserstoffgerinnsel. Herzhöhlen weit, Muskeln gut entwickelt. Klappen schlussfähig, die der Aorta in ihren Ursprüngen von kalkigen Einlagerungen durchsetzt. Die Intima Aortae sklerosirt und mit kalkigen Einlagerungen versehen. Aorta 9, A. pulm. 8 Cm. im Umfang messend.

Die l. Lunge gross, Oberlappen lufthaltig, blutreich, mässig stark durchfeuchtet, Unterlappen luftleer, rothgrau marmorirt, grobkörnig, blutarm, die Schleimhaut der Bronchen stark geröthet, mit reichlichem schleimig-eitrigem Belag. Die r. Lunge gross, Substanz blutreich, von bedeutender Menge feinschaumiger, blutig-tingirter Flüssigkeit erfüllt. Schleimhaut des Pharynx und Larynx blass, in der Trachea streifige Röthung. Schilddrüse mässig vergrössert.

Leber und Nieren parenchymatös entartet, Milz mittelgross, schlaff, Pulpa reichlich entwickelt, grauroth.

Schädeldach länglich, Knochen dick, Gefässfurchen tief, Dura gespannt, längs des Sichelblutleiters reichliche Granulationen. Die Pia m.

Digitized by Google

stark verdickt und getrübt, Gefässe weit und geschlängelt. In den subarachnoidealen Räumen viel eitrige Flüssigkeit. Hirnsubstanz zähe, am Schnitt feuchtglänzend. Ventrikel weit, Inhalt ziemlich klar, Ependym körnig. Plexus choroides blassbraun, Substanz der Centralganglien zäh, von weiten Gefässen durchsetzt, ihre Oberfläche mit einem schwachen gelblichen Anfluge versehen.

Kleinhirnsubstanz zäh, im Sulc. horizontalis eine dicke eitrige Einlagerung, ähnlich wie auf der Oberfläche der grossen Ganglien; an der Basis, zu beiden Seiten des Pons, der Med. oblongata, namentlich an der Unterfläche des Kleinhirns, reichliche gelbliche Einlagerungen in die Pia m. Nach vorne erstrecken sich dieselben bis in die Fossae Sylvii. Am Rückenmark finden sich dieselben trockenen, gelben Einlagerungen in die Pia m. an der Rückenfläche in sehr grosser Ausdehnung, am mächtigsten entwickelt im Hals- und Lendentheil.

Die gelben Einlagerungen bestanden aus verfetteten Eiterzellen und Faserstoff und enthielten in grosser Menge platte, einschichtige Gruppen von Monaden, welche durch ihre relative Grösse und die breiten Zwischenräume zwischen den Körnern auffallend an die in den Culturapparaten gezüchteten Formen erinnerten. Das Object wurde in meinem Curse demonstrirt.

Die bis jetzt constatirten Eintrittsstellen der monadistischen Infection wären demnach der Respirations-, der Verdauungsapparat und die äussere Haut. Allen diesen Erkrankungsformen, namentlich dem Erysipel und der Pneumonie, ist bekanntermaassen eine grosse locale Recidivirfähigkeit eigenthümlich, welche nach den vorstehenden Beobachtungen wohl mit einigem Recht dem Verbleiben von Monadenkeimen in den erkrankten Organen zugeschrieben werden darf, welche in Folge einer neuerdings eintretenden Reizung, resp. Circulationsstörung von Neuem in Wirksamkeit treten, wie wir oben die unbeweglich gewordenen Monadinen der Hirnventrikelflüssigkeit beweglich werden und sich vermehren sahen, wenn sie mit frischem Eierweisss zusammengebracht wurden. In dieser Weise gewinnen wir wenigstens eine etwas klarere Einsicht in den so räthselhaften Vorgang der sog. „Erkältung".

§ 8. *Synthese monadistischer Processe.*

Es bleibt nun noch übrig, diejenigen Versuche mitzutheilen, welche sich die Ermittelung des Verhaltens der Monadinen nach ihrer Importation in den Thierkörper zur Aufgabe gemacht hatten. Zunächst sollten dieselben die Entwickelungsfähigkeit dieser Körper innerhalb des Säugethierorganismus darthun, sodann womöglich Formen der Erkrankung hervorgebracht werden, welche den auf natürlichem Wege im menschlichen Organismus entstandenen Krankheits-

Digitized by Google

processen, bei denen Monaden nachgewiesen wurden, möglichst nahe kommen.

Bezüglich des letzteren Punktes werden wir uns nicht verhehlen dürfen, dass es jedenfalls grosse Schwierigkeiten haben wird, genau die Vorgänge zu reproduciren, welche sich im menschlichen Organismus beobachten lassen. Schon die Verschiedenheit der Thierart, die verschiedene Nahrung und Lebensweise werden nothwendig Differenzen in der Erscheinungsweise des Krankheitsprocesses bei verschiedenen Thieren bedingen, wie dieses z. B. zur Genüge bekannt ist von solchen Infectionskrankheiten, welche sowohl bei Menschen, wie bei Thieren bekannt sind; ich erinnere nur an die Verschiedenheit des Auftretens des Milzbrandes als Pustula maligna beim Menschen, als bösartiger Rothlauf und Mundcarbunkel beim Schweine, sowie an die Tuberculose des Menschen und Perlsucht des Rindviehs, deren Identität wir nachgewiesen haben.

Wenn trotz dieser vorherzusehenden und nicht zu vermeidenden Differenzen dennoch im Wesentlichen übereinstimmende Formen der Erkrankung bei Menschen und Thieren durch die Uebertragung von Monadinen erzeugt werden können, so wird man um so mehr berechtigt sein, die letzteren als die Ursache dieser Krankheitsprocesse zu betrachten. Dass hierdurch die Beurtheilung ganzer grosser Capitel der Pathologie eine radicale Umwälzung erfährt, wird nur bei denjenigen Anstoss erregen, welche sich vor einer Entwerthung mühselig zusammengebrachter Kenntnisse fürchten, mögen dieselben auch noch so wenig wahren Werth besitzen. Die Entwickelung der Wissenschaft kann auf solche Schwächen keine Rücksicht nehmen.

Die ersten Versuche mit den Monaden aus dem Bronchialinhalt der Pneumonien wurden auf meine Veranlassung von Herrn Dr. Lubinski (aus Kronstadt) in meinem Institut angestellt, der Cornealimpfungen mit denselben vornahm. Es schien mir wichtig zu sein, an diesem so vielfach in letzter Zeit zu Impfversuchen benutzten Object die Verschiedenheit der diphtheritischen und monadistischen Erkrankung nachzuweisen. Die erwartete Differenz blieb nicht aus, indem die monadistische Cornealaffection ausserordentlich rasch heilt, und nur bei tieferer Verletzung der Hornhaut und reichlicher Impfung tiefere Veränderungen der Cornea hervorgebracht werden.

Die ersten Versuche von Dr. Lubinski, welche im November v. J. angestellt wurden, ergaben nur leichte Trübungen rings um die oberflächlichen Impfstellen, welche in wenig Tagen verschwanden. Die Impfthiere, Kaninchen, welche stets in gesonderten Drathkäfigen mit Drathboden gehalten wurden, zeigten niemals allgemeine Er-

Digitized by Google

krankungen. Tiefere Störungen folgten der Injection in die vordere Augenkammer.

Versuch 1.

Eine intensivere Hornhautimpfung wurde an einem grossen weissen Kaninchen am 9. Nov. 11 h. Vm. vorgenommen; als Impfmaterial diente frischer Bronchialinhalt von einem Pneumoniker. Die Flüssigkeit wurde mit einer Pravazspritze mit sehr feiner Canüle in die vordere Augenkammer des r. Auges gespritzt, sodann mit derselben Spritze etwa $^2/_{10}$ C.-C. durch die rechte Thoraxwandung mit tiefem Eingehen der Canüle injicirt.

Am 10. Nov. 74. 9 h. 30 m. fanden sich die Augenlider stark geschwellt, reichliche Eiterbildung im Conjunctivalsack, die Cornea ziemlich undurchsichtig, aber ihre Oberfläche glatt. Humor aqueus wird mit einer Pravazspritze herausgezogen und zu der folgenden Impfung benutzt.

10. Nov. 9 h. 30 m. Lider stark miteinander verklebt, sehr viel Eiter im Conjunctivalsack, die Cornea ganz weiss, ihre Oberfläche ziemlich rauh, die Conjunctiva nach Entfernung des Eiters stark geschwellt.

12. Nov. 10 h. Vm. derselbe Befund.

13. Nov. 9 h. Vm. Blennorrhöe in hohem Grade ausgebildet. Auf der Conjunctiva keine fibrinösen Auflagerungen. Links unbedeutende Conjunctivitis.

14. Nov. 11 h. Vm. Conj. noch viel stärker geröthet, sonst Alles wie gestern.

15.—21. Nov. Starke Eiterabsonderung der rechten Conjunctiva. In den letzten Tagen waren unbedeutende Cornealtrübungen linkerseits constatirt (der Process demnach auf das l. nicht verletzte Auge übertragen).

22. Nov. Kaninchen ist gestorben, $10^1/_2$ h. Vm. Section: r. Auge vergrössert, Längend. 18 Mm., Querd. 17 Mm., l. Auge misst dagegen Längend. 15 Mm., Querd. 16 Mm. Die oberflächlichen Schichten der r. Cornea sind zerstört, nur an der Circumferenz bleibt ein Saum von $1^1/_2$ Mm. Breite übrig. Die vordere Kammer ist mit dickem Eiter erfüllt, in welchem neben Eiterzellen vereinzelte Schistomyceten gefunden werden (theils einzelne, theils zu zweien vereinigte Stäbchen, theils Gruppen von Mikrococcen). Im Humor aqueus und Glaskörper des l. Auges dieselben Parasiten in geringer Menge, die Flüssigkeiten selbst sind ganz klar und durchsichtig. Die ersteren zeigen ziemlich lebhafte Bewegungen.

Die Lungen sind gross, collabiren wenig und fühlen sich stellenweise in grossem Umfang sehr derb an. Diese Partien, welche linkerseits fast den ganzen unteren Lappen einnehmen, erscheinen an der Oberfläche blass-braunroth, die Schnittfläche stellenweise blutreich, stellenweise blutarm, körnig, hier und da leicht gelblich gefärbt. Die zuführenden Arterien sind an manchen Stellen mit makroskopisch sichtbaren Thromben gefüllt, die z. Th. noch frisch roth aussehen. Die lufthaltigen Theile der Lungen sind blutreich und ödematös, die Bronchen mit schleimigem Secret gefüllt.

Der Herzbeutel ist mit eitriger Flüssigkeit gefüllt, eitrig-faserstoffige Massen überziehen die Herzoberfläche. An der Basis des rechten

Digitized by Google

Herzens und zwar an der r. Seite desselben findet sich unter dem Pericardialüberzug ein kleinerbsengrosser Herd, bestehend aus einer trockenen weisslichen Masse, durch welche die Serosa erhoben wird; die Massen dringen aber auch in das Herzfleisch ein und bilden hier einen scharf umschriebenen, bis zur Insertion der Tricuspidalis reichenden Streifen. An der letzteren sind hier sowohl an der Basis, wie am freien Rand gelblich-graue höckrige Massen fest aufgelagert, die vollständig das Bild endocarditischer Vegetationen beim Menschen wiederholen. Im Herzfleisch zerstreut eine grosse Anzahl theils runder, theils streifiger Herde von derselben graugelben Beschaffenheit.

Die Leber zeigt an der Oberfläche einzelne kleine, harte, weisse Knötchen, die bindegewebiger Natur sind.

Die Nieren von glatter Oberfläche, dunkelblauroth gefärbt, die Papillenspitzen sind von zahlreichen weissen Streifen durchsetzt, welche in der Richtung der Harnkanälchen z. Th. bis in die Rinde verfolgt werden können.

Der frisch untersuchte Harn aus der Harnblase reagirte sauer, war hellgelb und eiweisshaltig, und enthielt lebhaft sich bewegende Monadinen. — Herz, Lungen und Nieren sind in Spiritus aufbewahrt und wurden bei dem Chirurgencongress (Ostern d. J.) demonstrirt.

Wir sehen demnach in diesem Falle eine Reihe von Veränderungen nach der Impfung von Monaden auftreten, welche sehr lebhaft an diejenigen Combinationsformen von Endocarditis, Pneumonie und Nierenaffection erinnern, von denen vorstehend eine grössere Anzahl, welche bei den Menschen beobachtet wurden, mitgetheilt sind. Nur muss in diesem Falle der pneumonischen Erkrankung mit grösserer Wahrscheinlichkeit, als bei den letzteren, ein embolischer Ursprung zugeschrieben werden und zeigt die Nierenaffection sich auf die Markkegel beschränkt, während sie bei den Menschen vorzugsweise in der Rinde abläuft. Die mikroskopische Untersuchung ergibt sowohl in den Herden des Herzfleisches, wie in den Thromben der Lungen ausser Faserstoffmassen und verfetteten Eiterkörperchen eine grosse Menge stäbchen- und kugelförmiger Gebilde, die oft in grossen und dichten Haufen zusammenliegen. Eben dieselben, aber in geringerer Anzahl, finden sich auch in dem fibrinös-zelligen Inhalt der Lungenalveolen an den hepatisirten Stellen, besonders deutlich nach dem Aufhellen in Essigsäure oder Kalilauge.

Höchst interessant ist dann der Befund in den Nieren. Hier zeigt es sich nämlich, am besten an Querschnitten, dass, entsprechend den weissen Streifen, weite von einer einfachen Endothelschicht ausgekleidete Hohlräume vorhanden sind, welche mit Monaden gefüllt sind. Indem die letzteren von einem hier besonders breiten hellen Hof umgeben sind, gestaltet sich das Bild so charakteristisch, wie man es bei den gelungensten Culturen auf Objectträgern nur zu

Digitized by Google

sehen bekommt. Durch diese Hohlräume verlaufen mit Blutkörperchen prall erfüllte, dünnwandige weite Gefässe; in einem Querschnitte trifft man die letzteren allseitig umgeben von den Monaden; es kann demnach keinen Augenblick zweifelhaft sein, dass es hier die stark erweiterten perivasculären Lymphräume sind, welche von den Monaden erfüllt und wahrscheinlich auch dilatirt sind. — Seltener findet man ähnliche Monadencolonien in den weiten Ausführungsgängen der Harnkanälchen in der Nierenpapille. Zellige Anhäufungen sind nur spärlich in der Niere vorhanden.

Der Gang der Affection gestaltet sich hier ausserordentlich klar und übersichtlich. Während die oberflächlichen Impfungen nicht zur Allgemeininfection des Thieres führten, sondern die leichten, darauf entstehenden Trübungen sich bald zurückbildeten, sehen wir hier eine Verbreitung der Monaden im ganzen Körper eintreten und Erkrankungen entstehen an denjenigen Stellen, an welchen sie in grösserer Menge sich anhäufen. Die Affection des linken, nicht geimpften Auges kann durch directe Uebertragung des Secrets des rechten Conjunctivalsacks auf den linken stattgefunden haben, es können aber auch bei der allgemeinen Verbreitung der Monaden im Körper die in den Augenflüssigkeiten der linken Seite gefundenen vom Blut aus in dieselbe gelangt sein. Vielleicht oder sehr wahrscheinlich haben beide Momente zusammengewirkt, denn wir sehen ja, dass die einfachen oberflächlichen Impfungen der Corneae nicht zur Entwickelung von Monaden im Innern des Auges führten.

Noch sicherer ist aber die Verbreitung der Monaden vom Herzen aus zu verfolgen. Hier hatte ein günstiger Zufall bewirkt, dass gerade die Wandung des rechten Herzens von der Injection getroffen wurde. Der durch den Stich erzeugte Kanal ist mit zerfallenen Eitermassen und Schistomyceten erfüllt, an der Einstichstelle hat sich ein grosser subpericardialer Herd gebildet und in directem Zusammenhang mit demselben steht die Erkrankung der Tricuspidalis. Diese wiederum ist unzweifelhaft die Quelle der Lungenerkrankung geworden, in deren Herden die grossen, z. Th. schon entfärbten, pilzhaltigen Thromben als Wahrzeichen dieses Zusammenhangs aufgefasst werden müssen.

Die übrigen Herde des Herzfleisches müssen als secundäre bezeichnet werden, welche wahrscheinlich von den Lungen aus durch Weiterverbreitung der Monadinen auf der Bahn der Herzarterien entstanden sind. Endlich dienten aber die Nieren als letztes Reservoir für die mit dem Blute circulirenden Monadinen und diese wanderten hier zuerst in die Lymphräume der Marksubstanz aus, vermehrten

Digitized by Google

sich hier, gingen dann in das Lumen der Harnkanälchen über und erschienen endlich im Harn, der sauer, hell gefärbt und eiweisshaltig war. Dieser letzte Vorgang scheint erst in letzter Zeit stattgefunden zu haben, so dass es noch nicht zu weiteren entzündlichen Veränderungen gekommen war; die ersten Anfänge derselben waren indess, wie bemerkt, bereits vorhanden.

Versuch 2.

10. Nov. 74. 11 h. Vm. Einem kleinen weissen Kaninchen wird die mit der Pravazspritze aus der rechten vorderen Augenkammer des vorigen Falles ausgezogene Flüssigkeit mit der Spitze eines Lanzenmessers an 4 Stellen in jede Cornea eingeimpft.

11. Nov. 9 h. 30 m. Vm. Unbedeutende Conjunctivitis, kleine oberflächliche weisse Trübungen an der Impfstelle.

12. Nov. 10 h. Vm. Rechts eine grössere Trübung, die übrigen 3 Impfstellen sind nur durch sehr kleine Flecken bezeichnet; links 4 ziemlich grosse Flecke.

13. Nov. 9 h. 30 Vm. Rechts hat der grössere Fleck noch zugenommen, die andern scheinen resorbirt zu werden. Links alle Flecke vergrössert, besonders die beiden unteren, welche sich berühren. Conjunctivitis hat beiderseits zugenommen.

14. Nov. 11 h. Vm. Die Flecken des r. Auges sind kleiner geworden, die des l. Auges dagegen bedeutend vergrössert, so dass sich alle berühren.

15. Nov. Derselbe Befund. Links in der vorderen Augenkammer zerstreute weisse Massen. Iris ist geschwellt.

16. Nov. 10 h. Vm. Der Rand der l. Cornea ist weisslich getrübt, von Gefässen durchzogen. Die Massen in der vord. Augenkammer sind grösser geworden. Rechts heilen alle Verletzungsstellen.

16. Nov. 4 h. Nm. Das Kaninchen wird durch Abschneiden des Kopfes getödtet. Pia mater, Milz, Blut, Leber frei von Schistomyceten. In der Lunge stellenweise kleine Ekchymosen (aspirirtes Blut). In der l. Cornea in den erweiterten Kanälen Monadinen, Conjunctivalsecret enthält blos Eiterzellen.

Nachdem die Augen in 1proc. Chromsäure gehärtet waren, fand sich Folgendes: „In beiden Corneae in der Umgebung der Impfstellen erweiterte Kanäle mit stark lichtbrechenden Rändern. Den Schistomyceten begegnet man nicht nur in den Kanälen, sondern stellenweise in dem Zwischengewebe (über diesen Punkt folgen unten meine Bemerkungen). Die Proliferation der Cornealzellen nicht bedeutend. In der nächsten Umgebung der Impfstellen sind die erweiterten Kanäle, sowie auch die noch nicht geschlossenen Stichöffnungen, mit zerfallenen, verfetteten Zellen erfüllt“ (Lübinski).

In diesem Falle ist demnach trotz sehr bedeutender monadistischer Infection der Corneae nur auf der einen Seite der Process auf

Digitized by Google

die vordere Augenkammer und Iris vorgeschritten, auf der anderen hatte er sich schon am 7. Tage fast gänzlich zurückgebildet. Der übrige Organismus war gänzlich frei geblieben. Der Unterschied gegenüber diphtheritischer und septischer Infection ist einleuchtend.

Versuch 3.

10. Nov. 11 h. 10 m. Dasselbe Verfahren, wie in dem vorigen Fall an einem zweiten weissen Kaninchen, welches abgesondert von dem vorigen in einem besonderen Käfig aufbewahrt wird. Geimpft wird ebenfalls mit Augenflüssigkeit von dem Thiere des ersten Versuchs.

11. Nov. 9 h. 30 m. Ganz ähnliche Erscheinungen wie bei dem zweiten Versuchsthiere, nur ist die Conjunctivitis etwas stärker.

12. Nov. 10 h. Lider beiderseits verklebt. Eiterabsonderung ziemlich stark. An allen Impfstellen hanfkorngrosse Flecken mit oberflächlichem Substanzverlust.

13. Nov. In der Nacht ist das Thier gestorben.

Bei sofortiger Untersuchung zeigen sich im Humor aq. kleine Stäbchen und mehr rundliche, sich lebhaft bewegende Parasiten, in geringer Menge. In der Cornea an Flachschnitten durch die trüben Stellen waren überall in der Umgebung der Wunden die Hornhautkanäle erweitert und erfüllt mit kleinen rundlichen Gebilden. An dem in Chromsäure erhärteten Präparat wurde constatirt, dass von den Impfstellen aus nach allen Seiten Hohlräume von verschiedener Breite ausstrahlen, welche mit den Parasiten erfüllt sind. Die proliferirenden Hornhautzellen sind am reichlichsten in einiger Entfernung von der Impfstelle vorhanden, näher derselben erfüllen zerfallene Massen die Hohlräume der Cornea (Lubinski).

Trotz der ganz ähnlichen Behandlung, wie in den ersten Fällen, hat hier ein tieferes Eindringen der Monadinen stattgefunden, constatirt ist die Anwesenheit derselben in den Augenflüssigkeiten, wenn ich mich recht erinnere, auch im Harn. Ueber den übrigen Befund ist nichts notirt worden, es sind demnach offenbar keine gröberen Veränderungen gefunden worden.

Ueber einen 4. Impfversuch, den H. Dr. Lubinski anstellte, liegen keine Notizen vor, doch waren die Veränderungen auf die Cornea beschränkt.

Mit Ausnahme des ersten Falles, den ich absichtlich durch eine spätere Injection in das Herz complicirte, ergaben die Impfungen der Cornea mit Monadinen ein durchaus von der diphtheritischen Affection abweichendes Verhalten. Während bei der letzteren die Hohlräume der Cornea zu weiten, mit stark lichtbrechenden und dichtgedrängten Körnern erfüllten Kanälen dilatirt waren, fanden sich hier an Flachschnitten ausserordentlich breite, aber wenig dicke Züge, welche nur

Digitized by Google

von wenigen, übereinander gelagerten Körnerschichten gebildet wurden. Zwar auch hier bildeten sie oft sich zuspitzende, wie dies Nassilof und Eberth bezeichnet haben, „spiessförmige" Figuren, aber dieselben waren ungewöhnlich breit und dünn, ausserdem wegen der breiten, hellen Zwischenräume zwischen den einzelnen Körnern im Lichtbrechungsvermögen wenig verschieden von ihrer Nachbarschaft. Einer scharfen, lineären Abgrenzung entbehrten die Hohlräume vollkommen und können sie daher nicht als dilatirte Saftkanäle der Hornhaut bezeichnet werden, wie diejenigen der diphtheritischen Hornhautaffection.

Dennoch stehen sie keineswegs ausser Beziehung zu den zelligen Elementen der Hornhaut, vielmehr findet man die letzteren als längliche, meist mit unvollkommenen Ausläufern oder nur einigen stumpfen Ecken versehene Körper in die Monadenmassen eingelagert, falls noch nicht, in den weiter vorgeschrittenen Fällen, Eiterung eingetreten ist. Alsdann finden sich Eiterkörperchen und Monaden untereinander in unregelmässigster Weise; indem die ersteren mehr und mehr überwiegen, verschwinden die letzteren.

Die Deutung der breiten und platten Monadenzüge hat keine Schwierigkeit, vielmehr bietet diese Erscheinung einen willkommenen Beitrag zu den schon bekannten Verhältnissen der Cornealstructur, indem sie zeigen, dass die Saftkanäle keine strenge Abgrenzung gegen die interlamellären resp. interfibrillären Spalten besitzen. Indem die Zusammenfügung der Lamellen und Fibrillen gelockert wird, verbreiten sich die Monaden in der Umgebung der zelligen Elemente und erfüllen die neuentstehenden Hohlräume. Je nach der reichlicheren oder geringeren Entwickelung der Kittsubstanz erscheinen die als Saftkanäle bezeichneten Hohlräume bald enger, bald weiter. In unserem Falle findet eine sehr ausgebreitete Auflösung der Kittsubstanz statt, was vielleicht mit der bei der ersten Entwickelung beweglicher monadistischer Formen auftretenden Säurebildung zusammenhängt. Es wäre dieses eine Analogie der bekannten, vielfach zum Isoliren zelliger Elemente angewandten Säurewirkung.

Die weiteren Impfversuche mit Monadinen schlossen sich dem ersten an, indem es erwünscht schien, die Wirkungen der tiefer in den Organismus eindringenden Parasiten zu verfolgen.

Versuch 4.

7. I. 75. Ein kräftiges Kaninchen (No. 1) erhält des Morgens Bronchialsecret eines Pneumonikers (S.-N. 1239) vom 22. Dec. 74. in die vordere Kammer des l. Auges, in diejenige des r. Auges Bronchialsecret eines Pneumonikers (S.-N. 6) vom 3. Jan. 75. injicirt. Die

Digitized by Google

Injection geschah mit einer sehr feinen Injections-Canüle und betrug beiderseits höchstens 2 Tropfen. Nach der Injection wurden die Augen reichlich mit einer Lösung von übermangansaurem Kali abgespült und dieses täglich wiederholt. Die Impstoffe waren in zugeschmolzenen Röhren aufbewahrt.

	Zeit.	Temp. ani.	
7. I. 75.	1 h — m Nm.	42,6	
8. „ „	10 h — m Vm.	39,6	Starke Eiterung in beiden Augenkammern. Links ist die Cornea stark erweicht und zerreisst bei dem Herausnehmen des Thieres aus dem Käfig. Starke Schwellung und Ekchymosirung der Conjunctivae, Randtrübung der r. Cornea, stellenweise fast bis zur Mitte reichend; in der vorderen Kammer wolkige Massen, Ränder der Iris verwaschen.
8. „ „	6 h — m Nm.	38,1	Auffallend starker Temperaturabfall, Folge der Entleerung des Auges (?).
9. „ „	8 h — m Vm.	39,9	
9. „ „	6 h — m Nm.	39,5	
10. „ „	10 h — m Vm.	39,4	
10. „ „	5 h — m Nm.	39,9	
11. „ „	8 h 30 m Vm.	40,1	
11. „ „	6 h — m Nm.	40,0	
12. „ „	9 h — m Vm.	39,8	
12. „ „	7 h — m Nm.	40,0	
13. „ „	9 h — m Vm.	39,8	
14. „ „	11 h — m Vm.	40,0	
15. „ „	8 h — m Vm.	40,0	Folgende Nacht gestorben.

Section. Vollständige Vereiterung des l. Auges, die r. Cornea ist stark vorgewölbt, ziemlich klar, die Gefässe der Conj. stark erweitert, greifen von beiden Seiten über die Ränder der Cornea über, z. Th. bis gegen den Pol hin. In der vorderen Augenkammer eine dünne, weissliche Fibrinlage, welche die Iris überzieht. Auf der r. Tonsille ein bohnengrosser, käsiger Herd. R. Lunge lobäre graurothe Hepatisation mit einzelnen Eiterherden, l. Lunge Oedem. — Herz gross, enthält derbe Blutgerinnsel rechts, l. leer. Musculatur brüchig. Am grossen Netz Cysticercen, Milz sehr gross, blutreich, brüchig. Nieren gross, brüchig.

Die Resultate dieses Versuchs sind mehrdeutig, indem der nähere Zusammenhang zwischen der Augenaffection und der Pneumonie in Folge der vorhandenen Tonsillaraffection nicht bestimmt nachgewiesen werden kann. Die letztere oder ähnliche trockne, derbe, käsige Bildungen hatten bei unseren in den allgemeinen Ställen aufbewahrten Thieren ziemlich zahlreiche Todesfälle herbeigeführt und es konnte der Anfang dieses Processes schon vor der Impfung bestanden haben. Doch ist zu bemerken, dass bei den spontanen Fällen dieser käsigen Pharyngotracheïtis Pneumonien nicht vorkamen und

Digitized by Google

sich der Process, auf welchen ich an anderem Ort zurückkommen werde, sonst niemals in den im Zimmer befindlichen Käfigen entwickelte.

Versuch 5.

7. I. 75. Kaninchen (No. 2). Injection von Bronchialsecret in beide vordere Augenkammern, rechts von S.-N. 1246. 23. XII. 74. Chron. interst. Nephr. Bronchitis fibrinosa, links von S.-N. 1247. Nephritis granularis, Bronchitis, Pleuritis fibrinosa, Carcinoma pylori.

	Zeit.	Temp. ani	
7. I. 75.	1 h — m Vm.	40,3	
8. „ „	10 h — m Vm.	39,2	Hämorrhagisch-ödematöse Schwellung der Conj. b. Fibrinöses Secret im Conjunctivalsack. Tägliches Abspritzen mit Chamäleonlösung.
8. „ „	6 h — m Nm.	39,7	
9. „ „	8 h 30 m Vm.	40,4	
9. „ „	6 h — m Nm.	39,8	r. intensive Panophthalmitis, starke Blutung aus der Conj. bulbi. Enucleation, Blutstillung mit Penghawar Yambi.
10. „ „	10 h — m Vm.	39,8	l. Hämorrhagie. Eiter der vorderen Augenkammer, derselbe enthält zahlreiche bewegliche Monadinen. Impfung von N. VII.
10. „ „	4 h 40 m Nm.	40,8	
11. „ „	8 h 30 m Vm.	40,1	
11. „ „	6 h — m Nm.	39,8	
12. „ „	9 h — m Vm.	39,7	
12. „ „	7 h — m Nm.	39,7	
13. „ „	9 h — m Vm.	39,6	
14. „ „	11 h — m Vm.	39,1	
15. „ „	8 h 30 m Vm.	39,9	

21.—22. Nachts gestorben, am 15. Tage nach der Impfung.

Section 22. Januar. Hochgradige Todtenstarre und Abmagerung. Pharynx und Larynx durchaus frei von Veränderungen.

In beiden Pleurahöhlen trübe, mit flockigem Faserstoff gemischte Flüssigkeit, beide Pleurablätter sind von einer dicken Lage geronnenen Faserstoffs bedeckt. In beiden Lungen ausgedehnte Hepatisationen, von theils dunkel-, theils graurothem Ansehen, die Bronchen stellenweise mit gelblichen Pfröpfen erfüllt. Die beiden Pericardialblätter sind ebenfalls durch frische Faserstoffausscheidungen verklebt. Herz gross, Musculatur brüchig, enthält eine geringe Anzahl länglich-runder, grauweisser Herde von $^1/_2$—1 Mm. Durchmesser. In den Herzhöhlen dunkles, z. Th. geronnenes Blut. — Nieren und Leber parenchymatös entartet. — Milz von mässiger Grösse, die Pulpa aber sehr weich, zerfliessend.

Mikroskopische Untersuchung. Das Blut der Mesenterial- und Pia mater-Gefässe, innerhalb der Gefässbahnen untersucht, erweist sich frei von Organismen (Dr. Borel), dagegen enthält das sero-fibrinöse Transsudat der Pleuren zahlreiche bewegliche Monadinen, vorzugs-

Digitized by Google

weise kleine, kugelige Formen, innerhalb der Fibrinmassen auch stäbchenförmige Körper. Die Lungen und das Herz werden erst im gehärteten Zustande untersucht, nachdem sie sofort nach der Herausnahme in starken Alkohol gelegt sind (15. März). Es ergibt diese Untersuchung Folgendes: Die Alveolen der hepatisirten Stellen sind theils von reinen Faserstoffnetzen, neben denen sich nur z. Th. vergrösserte und abgestossene Epithelien vorfinden, oder Eiterzellen in grösserer oder geringerer Menge angefüllt. Daneben enthalten sie aber zahlreiche stäbchenförmige Körper, welche nach der Aufhellung des Faserstoffes durch Alkalien unverändert bleiben, nur deutlicher hervortreten. In den Bronchen ebenfalls eitrig-fibrinöse Pfröpfe, die Epithelzellen derselben vielfach abgeplattet, an anderen Stellen sind die cylindrischen Flimmerzellen wohl erhalten, nur an wenigen fehlt das Epithel. Namentlich an den letzteren findet man dichte Lager zarter, der Oberfläche anhaftender, entweder zu derselben senkrecht gestellter oder auch platt derselben anliegender Fäden, die ungegliedert von etwa 10 Mikren Länge sind; in der Nachbarschaft dieser Stellen ist auch das Grundgewebe der Lunge von Zügen derselben, parallel angeordneten Fäden durchsetzt, in den Bronchen finden sich z. Th. Lager derselben unter dem Epithel. Die Herde des Herzfleisches enthalten dieselben Elemente in reichlicher Menge neben spärlichen Eiterzellen. Die genannte Reaction, wie die Form dieser Bildungen liess über ihre Natur keinen Zweifel.

Wir haben demnach in diesem Fall ein durchaus uncomplicirtes Beispiel einer monadistischen Pneumonie, Pleuritis, Pericarditis und Myocarditis, welche nach Injection von Bronchialsecret zweier Fälle von Nephritis interstitialis in die vorderen Augenkammern entstanden war. In diesem, wie in einem früheren Falle traten heftige Conjunctivalblutungen ein und nähern sich dieselben den von mir als gleichfalls mykotischer Natur nachgewiesenen Formen der Haemophilia acquisita neonatorum.

Versuch 6.

7. I. 75. Kaninchen (No. 3). Injection in das r. Auge von Bronchialsecret eines Falles von Meningitis cerebro-spinalis (S.-N. 1241) vom 22. Dec. 74. L. Auge Einstich derselben, vorher geglühten Canüle.

8. I. 75. Hämorrhagische Schwellung der rechten Conjunctiva, Trübung der Cornea und des Humor aqueus. L. Cornea klar, an der Einstichstelle vorgewölbt. Behandlung mit hypermangans. Kali.

11. I. 75. R. Auge ist allmählich wieder klar geworden, in der l. Cornea ein feiner weisser Strich an der Einstichstelle. Schon während die Augenaffection sich zurückbildete, trat zunehmende Dyspnöe ein und das Thier ging unter Krämpfen und sinkender Temperatur am 5. Tage nach der Impfung zu Grunde. Die Section ergab einen grossen käsigen Knoten der r. Tonsille und käsige Infiltration der Stimmbänder. Lungen u. s. w. frei.

Digitized by Google

In diesem Fall war unzweifelhaft die Affection des Rachens und Kehlkopfs schon vor der Impfung vorhanden gewesen. Es ist aber von Interesse, den Befund der Augen zu notiren. Das Tagebuch ergibt über denselben Folgendes: „die rechte Cornea ist stark geschwellt, weisslich, an der Injectionsstelle ein matter weisser Fleck. Die vordere Kammer enthält einen platten, kreisförmigen Fibrinausguss, welcher der Iris anhaftet, die Flüssigkeit daneben ist klar, enthält wenige weisse Blutkörperchen mit nicht getheilten Kernen, ausserdem aber sehr zahlreiche, unbewegliche Monaden und Bimonaden (Doppelkörperchen), einzelne Bacilli mit wackelnder Bewegung, welche bei Zusatz sehr geringer Mengen von Kali hypermang. langsamer wird, durch Ac. vollständig sistirt. Dieselben Elemente finden sich auch neben Pigmentmolekülen in den Faserstoffmassen. — Im Kammerwasser des linken Auges nur einzelne rothe Blutkörperchen und schwarze Pigmentmoleküle in absoluter Ruhe.

Der Befund erläutert schlagend die Differenzen der beweglichen und unbeweglichen Inhaltskörper und verdeutlicht die Abnahme der Wirkung der Organismen, welche parallel geht ihrer Contractilität.

Versuch 7.

10. I. 75. Kaninchen (No. 4). Zwischen 10 h. und 11 h. Vm. wird Secret des l. Auges von Kaninchen No. 2 (Vers. 5) in die Vorkammer des l. Auges dieses Thieres injicirt. Dasselbe enthält Eiterkörperchen, zahlreiche bewegliche Bakterien und Monaden (Seibert Syst. VIII. à Imm.).

10. I. 75. 4 h. 40 m. Nm. Die ganze Conj. des operirten Auges ist stark hyperämisch und geschwellt, mit flockigen Eitermassen bedeckt, die Iris dunkelgrau gefärbt, am inneren Rande weisslich. Cornea nur mässig getrübt, an der Einstichsstelle eine stecknadelkopfgrosse wolkige, weissliche Masse. In der Vorderkammer mehrere Luftblasen.

11. I. 75. 9½ h. Vm. Die Trübung der Cornea hat bedeutend zugenommen, ebenso auch die Injection der Conjunctiva. 6 h. Nm. Auge geschlossen, höchste Injection der Conj., die Cornea ganz trübe. Keine Dyspnöe.

In den nächsten Tagen bildet sich die Trübung der Cornea und des Kammerwassers zurück, während die eitrige Conjunctivitis sich weiter entwickelt und eine ausgebreitete Schwellung und Röthung der Lider entsteht. Darauf entwickelt sich ein starker eitriger Nasenausfluss.

21. I. 75. Die Cornea ist stark vorgewölbt, ziemlich klar, ein breiter periph. Gefässring hat sich gebildet, in der Pupille nur noch eine kleine weissliche Masse.

26. I. 75. In Folge des zunehmenden Nasenflusses hat sich Dyspnöe entwickelt und wird das Thier getödtet. Der Befund der inneren Organe negativ, in den Lungen atelektatische Stellen. Die Nasenhöhlen

Digitized by Google

sind voll dicker, gelber Eitermassen, die sich von der gerötheten Schleimhaut leicht abstreifen lassen und zahlreiche stark lichtbrechende Stäbchen und Monaden enthalten.

Ich führe diesen Fall an, weil in demselben die hervorragende Bedeutung der monadistischen Conjunctivitis und die Fortleitung des Processes auf die Nasenschleimhaut besonders deutlich ist. Die Zurückbildung der Entzündung in der vorderen Augenkammer, Cornea und Iris mag wohl dadurch veranlasst sein, dass nur wenig von der Injectionsflüssigkeit in der Augenkammer geblieben ist. Zieht man die Canüle zu schnell zurück, so spritzt die Flüssigkeit oft aus der klaffenden Oeffnung hervor. Man sollte daher jedenfalls schief einstechen.

Eine Injection des rechten Auges desselben Thieres, sowie zweier anderer Kaninchen (No. 5 und 6), bei denen Bronchialsecret einer Pneumonie, mit Wasser stark verdünnt, angewendet wurde, führe ich nicht speciell an, da die Veränderung geringfügig war. Nur dürften diese Erfahrungen darthun, dass schon eine 12stündige Behandlung mit Aq. dest. nicht so gleichgültig für die Wirkungsfähigkeit dieser Organismen ist, wie dieses Hiller glaubt, der freilich, wie Thiersch meinte, das unbestrittene Verdienst hat, diese deletäre Wirkung des Wassers nachgewiesen zu haben, indess durch ganz irrthümliche Schlussfolgerungen zu einer anderen Deutung gelangt ist.

Versuch 8 und 9.

26. I. 75. Kaninchen (No. 8)*) wurde von dem Eiter aus der Nasenhöhle von Kaninchen 4 (Vers. 7) in beide Lungen gegen 1 Grm. der Flüssigkeit eingespritzt, nachdem derselbe mit im Glasrohr aufbewahrtem und rein gebliebenem Eierweiss vermischt war. 5 h. 30 m. Nm. T. 39,7, 7 h 10 m Nm. T. 39,9 Thier frisst nicht.

	Zeit.	Temp. ani	
27. I. 75.	9 h — m Vm.	39,9	ebenso.
28. „ „	9 h — m Vm.	38,8	Nimmt wieder Futter. Von 11 h 35 m. bis 12 h. 5 m. wird das Thier der Wirkung eines kalten Luftstromes (Respirationspumpe) ausgesetzt.
29. „ „	9 h — m Vm.	39,0	Unbedeutende und vorübergehende Steigerung der Temperatur.
30. „ „	9 h — m Vm.	38,7	
31. „ „	9 h — m Vm.	38,5	
1. II. „	9 h — m Vm.	38,4	
3. „ „			In beide Lungen, links mehr wie rechts, sowie in den Larynx werden durch Einstechen einer feinen Pravazspritze in

*) No. 7 wurde zu Typhus-Impfung benutzt und wird hier nicht berücksichtigt.

Digitized by Google

			Zeit.		Temp.	
						Eiweiss gezüchtete Monadinen (Culturapparat No. I., Schälchen II. s. S. 425) injicirt, im Ganzen die Spritze einmal geleert (nahezu 1 Grm.).
3.	II.	75.	2 h	12 m Vm.	39,2	unmittelbar nach der Operation.
3.	„	„	8 h	15 m Nm.	38,6	Kaninchen (No. 10). Injeet. der gleichen Flüssigkeit (1/2 Spritze in eine Vena jugul.)
4.	„	„	8 h	30 m Vm.	38,6	11 h 10 m. Vm. Gew. 1870. Operation.
4.	„	„	5 h	— m Nm.	38,6	Gew. 1465 — 5 h Nm. G. 1863 T. 37,5
5.	„	„	— h	— m Vm.	38,7	„ 1436 — G. 1854 Nachts gestorben.
5.	„	„	5 h	45 m Nm.	39,7	„ 1434 subcut. Inj. ödem. Flüssigkeit von Kan. 10 in die Schulter von Kaninchen 8.
6.	„	„	9 h	— m Vm.	39,5	„ 1329
6.	„	„	5 h	— m Nm.	?	„ 1375
7.	„	„	9 h	— m Vm.	?	„ 1356 Kaninchen gestorben.

Section: (Kaninchen 8). Das Unterhautzellgewebe der l. Brust- und Bauchgegend durchtränkt von klarer, ödematöser Flüssigkeit. Die Bauchhöhle enthält keine erhebliche Flüssigkeitsmenge, an der vorderen Wandung starke Gefässinjection und zahlreiche kleine Extravasate im Peritoneum; etwas coagulirtes Blut frei auf den Därmen. Die Därme durch Gase aufgetrieben, blass, die Milz missfarbig, weich. Nieren feucht, blass. Die vordere Fläche der Leber ist von einer dünnen Faserstoffschicht bedeckt.

Im vorderen Mediastinum ödematöse Infiltration. Im Pericard leicht röthliche, klare Flüssigkeit, in der Pleurahöhle sehr viel blutiges seröses Transsudat, mit etwas Faserstofflocken, l. Pleura frei. R. Lunge gross, an der vorderen Fläche dunkelroth gefärbt, am Rande des unteren Lappens und auf einigen Stellen der vorderen und unteren Fläche kleine rundliche, mit Faserstoff bedeckte Partien, unterhalb derselben ein derber, keilförmiger, gelblicher Herd, im Umfang dunkelrothe Hepatisation.

Die l. Lunge ist gross, lufthaltig, an der vorderen Fläche des oberen und der hinteren des unteren Lappens derbe, etwas eingesunkene Stellen, von dunkelrother Farbe, das Lungengewebe darunter derb, dunkelroth.

Im r. Herzen stark geronnenes Blut, Klappen frei. An der Oberfläche des l. Herzens zwei kleine Knötchen, das eine oberflächlich, das andere etwas tiefer liegend; von dem letzteren zieht sich ein breiter, gelber Strang durch die Musculatur, beinahe bis zum Endocardium, letzteres ganz frei. L. Klappen ohne Veränderung. — Leber derb, blauroth; im r. Lappen ein 1,5 Cm. langer, 0,5 Cm. breiter hämorrhagischer Herd, welcher von einer schmalen gelblichen Zone umgeben ist. — Kehlkopf frei, enthält etwas wässrige Flüssigkeit. Nieren ohne besondere Veränderung.

Die gelben Herde des Herzens, der rechten Lunge und der Leber sind wahrscheinlich Folgen der ersten Injectionen, am 26. Jan., derjenige der linken Lunge ist offenbar jünger und rührt vielleicht von der zweiten Injection (3. Februar) her, die beiden Processe sind

Digitized by Google

aber im Wesentlichen abgelaufen. Man findet in dem Leberherde viel grobkörnige, blasse Massen; dieselben werden aber durch Essigsäure und Alkalien aufgelöst und erinnern an ähnliche körnige Ausscheidungen, welche sich bei der Cultur von Monadinen in Eierweiss bilden. In den Lungenherden ist eine starke interstitielle Wucherung vorhanden, die Alveolen sind mit verfetteten Rundzellen erfüllt.

Die Veränderungen des Peritoneums endlich und der serösen Höhlen der Pleura und des Pericardiums sind offenbar als die frischesten aufzufassen, wohl abhängig von der zwei Tage vor dem Tode stattgefundenen subcutanen Injection ödematöser Flüssigkeit vom Kaninchen No. 10. Die Obduction dieses letzteren ergab Folgendes:

Ausgebreitetes Oedem der Brustmusculatur, sich bis in die Achselhöhlen erstreckend. Im rechten Herzen dunkle Blutgerinnsel und blasses Serum, im linken Herzen ein kleines Gerinnsel. Musculatur des Herzens, links straff, rechts brüchig und schlaff. In der linken Pleurahöhle schwachröthliche, dünne Flüssigkeit. Lungen frei, stellenweise etwas collabirt; Bronchen enthalten viel schaumige Flüssigkeit. Milz gross und derb. Leber ohne besondere Veränderung, Nieren mässig blutreich, feucht. Harn sauer.

Die ödematöse Flüssigkeit, diejenige der Bronchien, des Pericards und Herzblut wurden in Röhrchen gesammelt. In den beiden ersteren waren massenhaft bewegliche Monaden und grosse Stäbchen vorhanden, im letzteren spärlich. Ebenso enthielt der Harn sehr grosse bewegliche Fäden.*)

Ein ganz übereinstimmendes Resultat lieferte die Untersuchung der in gleicher Weise gesammelten Flüssigkeiten des Kaninchens No. 8. Das Tagebuch enthält hierüber Folgendes: „röthliche ödematöse Flüssigkeit aus dem subcutanen Zellgewebe, reich an Monaden und grossen sich schlängelnden Bakterien.“ Aehnlich verhielten sich auch die anderen Flüssigkeiten. Die noch vorhandenen Röhrchen zeigten die Parasiten noch in diesem Monat (November) unverändert, nur haben die Bewegungen der Stäbchen aufgehört, kehren indess bei Berührung mit Luft (auf Objectträgern eingeschlossen) wieder. Im Harn, welcher damals frei zu sein schien und

*) Lange nachdem die obigen Beobachtungen gemacht und protokollarisch niedergelegt waren, am 26. Oct. d. J., habe ich Gelegenheit gehabt, einen ganz ähnlichen Fall bei einem kräftigen Manne zu beobachten, der innerhalb 3 Tagen an acutestem Lungenödem und blutiger Transsudation in Pleuren und Pericard zu Grunde ging. Auch hier waren diese Flüssigkeiten ausserordentlich reich an lebhaft beweglichen Makrobakterien. Dichte Lager ähnlicher, aber ruhender Formen überzogen die Magenschleimhaut. Der Fall, welcher in einer sehr wohl situirten Familie vorkam, schien mit Parotitis epid. zusammenzuhängen.

Digitized by Google

alkalisch reagirte, haben sich jetzt (im zugeschmolzenen Glasrohr) Ketten von Mikrococcen gebildet, die ebenfalls z. Th. langsame Bewegungen besitzen. Ich mache hier nochmals auf die saure Beschaffenheit des Harns bei massenhafter Einwanderung von Monadinen aufmerksam.

Wir sehen hiermit die bemerkenswerthe Thatsache constatirt, dass Monadinen, abstammend aus dem Bronchialsecret eines Pneumonikers (Somovez, S.-N. 66) und gezüchtet in dem Culturapparat, bei ihrer ersten Uebertragung in das Parenchym eines Organs (Lunge) ziemlich schnell vorübergehende Erscheinungen hervorrufen, während dieselben, und zu gleicher Zeit, in das Blut injicirt, den Tod des Thieres binnen 24 Stunden herbeiführen. Von diesem wieder auf das erste Versuchsthier subcutan übertragen, bewirken sie in 2 mal 24 Stunden den Tod des letzteren. Es hat demnach eine Steigerung der Wirkung in der zweiten Generation stattgefunden, wie Davaine dieses für die septischen Mikrococcen nachgewiesen. So sehen wir auch in dem natürlichen Ablauf dieser Infectionsprocesse schwere von leichten Fällen ihren Ursprung nehmen; die Körper der letzteren dienen als Züchtungsstätten der Organismen. Aehnliches ist auch von viel gröberen Parasiten, z. B. den Trichinen, bekannt und beruht die Steigerung der Wirkung sowohl auf der grösseren Anzahl, wie auf der kräftigeren Entwickelung der Parasiten.

Zur Ergänzung führe ich noch eine mehrfach ausgeführte Versuchsreihe hervor: Impfung von Tauben durch Injection monadistischer Flüssigkeit in die beiden Augenkammern, von denen aber die eine vorher auf gegen 50° C. erwärmte Flüssigkeit erhält. Die Thiere überstanden in allen Fällen den Eingriff. Im ersten Auge entstand Eiterung in der vordern Augenkammer und Keratitis, die mit Schrumpfung heilte, im zweiten verschwand sehr bald die Einstichstelle in der Cornea, an der Iris blieb dagegen gewöhnlich eine kleine Verletzungsstelle zurück, sehr deutlich erkennbar an dem Fehlen des gelben Pigments. Eiterung trat hier niemals ein.

Der Versuch ist so sicher, dass er in der Vorlesung mit bestimmter Voraussagung des Resultats angestellt werden konnte, und auch deshalb empfehlenswerth, weil die Thiere nach dem Ablauf der Processe sehr lange, wahrscheinlich während ihres ganzen Lebens, die vorher erwähnten, charakteristischen Veränderungen aufweisen. Ich besitze noch mehrere dieser Thiere. Ganz analoge Resultate habe ich auch bei einigen Kaninchen erzielt, denen monadistische Flüssigkeit in die vordere Augenkammer injicirt wurde.

Digitized by Google

§ 9. *Artunterschiede der Monadinen.*

Wir haben bisher im Wesentlichen nur eine Art dieser Schistomyceten besprochen, nämlich diejenigen, welche sich bei Pneumonien und den so häufig damit combinirten zur Bindegewebsentwickelung führenden sog. interstitiellen Nephritis- und Hepatitisformen finden; wir haben gesehen, dass die Intensität der infectiösen Processe unter Umständen den Tod herbeiführt, ohne dass gröbere anatomische Veränderungen eintreten, während in anderen Fällen die reactiven Vorgänge des befallenen Organismus sich zu entwickeln Zeit finden. Die Verschiedenheit in dem Krankheitsbilde und -Verlaufe begründet demnach an und für sich noch keineswegs eine Artverschiedenheit der die Krankheit verursachenden Organismen. So weit es gelingt, diese verschiedenen Reihen der Reactionsvorgänge durch Abstufung der Wirkung des Infectionsstoffes, sei es durch eine Variation seiner Quantität oder durch Einführung in die tieferen, der Elimination ungünstigeren Organe, herbeizuführen, ist es gestattet und begründet, von einer Artverschiedenheit dieser Körper abzusehen und die kleinen Unterschiede in der Grösse auf die verschiedene Intensität des Entwickelungsprocesses zurückzuführen. So müssen wir nach den vorstehenden Untersuchungen die verschiedenen Formen der Coryza, Pneumonie, Nephritis, Hepatitis interstitialis, die acute Darmaffection, welche unter dem Bilde der Cholera nostras auftritt, sowie wahrscheinlich die epidemische Parotitis mit den ihr verwandten schweren Infectionszuständen zu einer zusammengehörenden Gruppe rechnen, deren verwandtschaftliche Ursache die Einwanderung einer gewissen Art von Monadinen darstellt. Da diese letzteren zuerst und in zahlreichen Wiederholungen in den Lungen solcher Kranken gefunden wurden, möchte ich dieselben als Monas pulmonale bezeichnen.

Die besonderen Charaktere dieser Art waren in den verschiedenen Entwickelungsstadien derselben die folgenden (s. Tafel V, Fig. 1—4):

1) bewegliche, kuglige Monaden von 0,5 μ Durchmesser, die zu Doppelkörpern, Bimonaden, heranwachsen, wahrscheinlich auch durch Copulation sich vergrössern. Aus diesen entstehen

2) bewegliche Stäbchen von 2—10 μ Länge, mit schwankender, langsam spiraliger Bewegung.

3) Längstheilung oder Aneinanderlagerung (?) derselben mit ihren längeren Seiten, staffelförmige Anordnung ruhender Stäbchen (Fig. 4).

4) Zerfall derselben zu chagrinartig angeordneten ruhenden Monaden, deren jedes von einer hellen Gallertzone umgeben ist. Bei

Digitized by Google

mangelhafterem Ernährungsmaterial, vorzugsweise im Körper des Wohnthieres, bilden sich

5) kurze Ketten von 4—5 ruhenden Monaden (Fig. 3).

Diesem Monas pulmonale sehr nahestehend, vielleicht identisch mit demselben sind zwei Formen, welche bis zum definitiven Nachweise ihrer Uebereinstimmung als Abarten desselben aufgeführt werden müssen, das Monas erysipelatosum und das Monas haemorrhagicum.

Das erstere bildet neben den mit dem Monas pulmonale gänzlich übereinstimmenden beweglichen Formen längere und verzweigte Ketten ruhender Monaden, die vorzugsweise in den serösen Höhlen und dem subcutanen Oedem gefunden wurden. Erst wenn es gelingt, durch die Uebertragung dieser Form in die Lungen Pneumonie hervorzurufen, wird man die Identität beider Formen als sichergestellt betrachten dürfen. Vor der Hand weist die nahe Verwandtschaft beider Processe, die von den Klinikern seit Langem hervorgehoben und in der neueren Zeit durch den Nachweis der Migration pneumonischer Processe noch näher gelegt ist, mit Wahrscheinlichkeit auf zu erwartende positive Ergebnisse hin.

Als Monas haemorrhagicum will ich diejenige Form bezeichnen, welche bei der erworbenen Hämophilie der Neugeborenen von mir nachgewiesen, aber noch nicht genauer bestimmt wurde. Da die am 23. Oct. 1874 im Verein deutscher Aerzte zu Prag vorgetragene Beobachtung wahrscheinlich nicht allgemeiner bekannt geworden ist, theile ich hier die kurze Notiz (aus dem ärztl. Corresp.-Blatt für Böhmen, Jahrg. 1874. No. 21) mit:

Professor Klebs sprach über die Blutungen im frühesten Kindesalter und zwar über diejenigen Fälle, welche weder durch rein locale Gefässzerreissungen bedingt werden, noch durch hereditäre Hämophilie, sondern wie Prof. Ritter v. Rittershain in einer ausgezeichneten klinischen Arbeit (Oesterr. Jahrbuch zur Pädiatrik 1873 I. S. 127) nachgewiesen hat, bei Neugeborenen in den verschiedensten Organen auftreten und als Haemophilia acquisita neonatorum bezeichnet werden können. Am angeführten Orte (S. 137 Tab. IV.) wird der Nachweis geliefert, dass die grösste Anzahl dieser Erkrankungen in der Zeit vom 4. bis zum 13. Lebenstage beginnt (Maximum am 8. Tage); dass die Frequenz der Fälle nach den Jahreszeiten variirt, und zwar die Mehrzahl in der ersten Hälfte des Jahres auftritt (Maximum im Mai).

Einen äusserst exquisiten derartigen Fall hatte der Vortragende Gelegenheit am 3. Juni d. J. zu untersuchen. Es zeigten sich bei dem kräftig entwickelten, am 7. Lebenstage auf der Klinik des Prof. R. v. Weber verstorbenen Kinde zahlreiche umfangreiche Extravasationen im

Digitized by Google

subcutanen Fettgewebe, in dem Zwischengewebe der Muskeln, der Dura mater, den Lungen, der Darmschleimhaut u. s. w. daneben eine flüssige Blutbeschaffenheit und Lungenödem. Die mikroskopische Untersuchung zeigte, dass in den Gefässen der verschiedensten Theile (Pia, Hirn, Retina, Darm), vorzugsweise aber innerhalb der Extravasate des subcutanen Fettgewebes die kleineren Gefässe mit relativ grossen Bakterien verstopft waren. (Präparate werden vorgelegt.) Die nahe liegende Vermuthung, dass diese Massen die Ursache der Hämorrhagien seien, wurde bestätigt durch die Untersuchung zahlreicher Kindesleichen, vorzugsweise aus dem Findelhause. Es ergab sich zunächst, dass 5 Fälle, die vom 19. bis 23. Juni einlangten, sämmtlich die gleiche Form der Mykose darboten, jedoch in minder bedeutender Ausdehnung; was die Erscheinungen während des Lebens betrifft, so waren die ersten 2 Fälle (vom 19. und 20. Juni) mit der Diagnose der Hämophilie eingebracht worden, die anderen drei waren unter starker Diarrhöe abgemagert, nur in einem Falle submeningeale Hämorrhagie. Schon am 24. Juni, an welchem Tage 3 Leichen aus derselben Anstalt einlangten, zeigte nur eine derselben, welche eine leichte Nabelblutung gehabt hatte und an Bronchopneumonie gestorben war, ganz spärliche und vereinzelte Bakterien in den Gefässen der Pia mater, die beiden übrigen waren vollkommen frei, an Bronchialkatarrh gestorben. Nachdem bis zum Schlusse des Semesters keine neuen Fälle aus der Findelanstalt eingegangen waren, wurde erst heute wieder ein Fall dieser merkwürdigen Mykose beobachtet bei einem 27tägigen syphilitischen Kinde neben starkem hämorrhagischem Dickdarmkatarrh. Ein zweites Kind mit Sklerose und septischen Abscessen (Periadenitis und Periarteritis umbilicalis) war dagegen vollkommen frei von diesen Veränderungen, nur enthielten die Abscesse zahlreiche Mikrococcen.

Es geht aus dem Mitgetheilten hervor, dass

1. bei Neugeborenen eine Mykose existirt, welche in der Entwickelung von Bakterien in den Blutbahnen besteht (schon eine Stunde post mortem beobachtet).

2. Diese Entwickelung führt bei Kindern mit kräftiger Circulation zu Blutungen (Haemophilia neonatorum).

3. Da dieselbe mit bakterienhaltigen Darmentleerungen beginnt und die Darmgefässe mit diesen Organismen erfüllt sind, so findet das Eindringen der letzteren wahrscheinlich vom Darme her statt.

4. Die Form dieser Parasiten, wie ihre Verbreitung und Weiterbildung unterscheidet sie vollkommen von dem Microsporon septicum.

Der letzte Satz, welcher die morphologische Verschiedenheit dieser Organismen vom Microsporon septicum hervorhebt, hat sich durch neuere Erfahrung bestätigt und kann ich nunmehr dieselben den Monadinen zurechnen, mit denen schon die früher gesehenen ruhenden Formen in den Blutgefässen ihrer Grösse und Beschaffenheit nach auffallende Uebereinstimmung darboten. Die Versuche, weitere Entwickelung dieser Organismen durch künstliche Culturversuche zu erlangen, waren damals gescheitert, weil ich ausschliesslich Hausenblasegallert als Culturboden benützte, in welcher die Monadinen

Digitized by Google

nicht gut gedeihen, und zu wenig für freien Luftzutritt gesorgt hatte. Erst nach längerer Pause, im Januar d. J., hatte ich Gelegenheit, diese Affection neuerdings zu untersuchen.

Versuch 10.

28. I. 75. Einem Kaninchen (No. 9) werden von der röthlichen Flüssigkeit aus der Bauchhöhle des Kindes S.-N. 88 etwa 4 Cm. in die Bauchhöhle injicirt.

29. I. 75. Am folgenden Tage wird das Thier todt in seinem Käfig gefunden. Die Section ergab Folgendes: Todtenstarre ziemlich stark entwickelt. Im Cavum peritonei eine mässige Menge braunrother, sehr zäher Flüssigkeit, in welcher mikroskopisch sehr zahlreiche, bewegliche Mikrococcenketten nachzuweisen sind. Die Serosa des Darms ist in ihrer ganzen Ausdehnung braun gefärbt und mit einer dünnen Lage dickflüssigen Serums bedeckt. Die anderen Organe bieten nichts Bemerkenswerthes dar; in den Gefässen des Peritoneum und der Meninx pia wurden keine Mikrococcen gefunden (Dr. Borel).

Versuch 11.

29. I. 75. Von der Bauchhöhlenflüssigkeit des Kaninchens 9 wird einer Taube (No. 7) in beide vordere Augenkammern injicirt.

30. I. 75. Befund: Links hämorrhagischer Belag der Iris, geringe Trübung des Kammerwassers, rechts eine mattweisse (eiterzellenhaltige?) fibrinöse Auflagerung auf die Iris, diffuse Trübung der Cornea, leichte ödematöse Schwellung der Lider. Die Flüssigkeit enthielt bewegliche Monaden, Platten und Ketten von solchen im ruhenden Zustande.

In beiden Fällen gelang dann die Züchtung beweglicher Bakterienformen in Eierweiss. Noch gegenwärtig besitze ich ein am 29. Januar d. J. angefertigtes Präparat, in welchem eine sehr geringe Quantität Peritonealflüssigkeit vom Kaninchen No. 9 mit etwas Taubeneierweiss und wenig Luft eingeschlossen war. Gegenwärtig (14. Nov.) enthält dasselbe nur wenige Fetttropfen in Häufchen angeordnet (verfettete Zellen) ausserdem aber eine grosse Anzahl Mikrococcenhaufen, deren einzelne Elemente die Grösse der Monadinen besitzen, daneben bewegliche Monaden, Bimonaden und Stäbchen; die beweglichen Formen sind zwar spärlich, aber unverkennbar; ich habe dieses Präparat meinen Assistenten demonstrirt. Demnach ist nach $9^1/_2$ Monaten der Artcharakter dieser Schistomyceten unverändert geblieben.

Die besondere Eigenthümlichkeit dieser Schistomyceten beruht nun, wie die vorhergehenden Mittheilungen zeigen, auf der Verstopfung von Blutgefässen durch ruhende stäbchenförmige Körper (Hirn, Darm, Haut, Peritoneum); ferner darin, dass sich gelegentlich bluthaltige Transsudate in die serösen Höhlen bilden, welche bewegliche

Digitized by Google

Monadinen enthalten. Ganz entsprechende Erscheinungen treten nach der Uebertragung auf Thiere ein. Das Phänomen der Extravasatbildung finden wir nun ebenfalls, wenn auch nicht in so hervorragender Weise, bei denjenigen Krankheiten, welche durch das Monas pulmonale hervorgerufen werden, ich erinnere an das constante Auftreten von Hämorrhagien der Nieren in Beginn der sog. Nephrititis interst. acuta, ja in manchen acuten Fällen (s. S. 470) zeigt sich das Auftreten blutiger Transsudate in die serösen Höhlen in grossem Umfange und bei den Impfversuchen verliefen alle diejenigen Fälle welche mit Blutungen einhergingen, namentlich bei Panophthalmitis so ungünstig, dass wir schon aus dem Auftreten derselben den letalen Ausgang vorher sagen konnten.

Nichtsdestoweniger existiren bemerkenswerthe Unterschiede, namentlich was die Ausdehnung der Blutungen und ihre Coincidenz mit Gefässverstopfungen betrifft; die Blutungen bei der Hämophilie der Neugebornen zeigen sich stets als Folge der localen Circulationsstörung, während sie in jenen Fällen acutester monadistischer Affection, wie ich einen solchen S. 470 in der Anmerkung mitgetheilt habe, nach der bisher üblichen Anschauung als Folgen einer Blutdissolution oder wohl richtiger als ausgebreitete Störungen in den Gefässwandungen aufzufassen sind, mechanische Obstructionen der Gefässe dagegen fehlen.

Ob nun diese Differenzen wichtig genug sind, eine Artverschiedenheit der diese Processe veranlassenden Organismen anzunehmen, wird sich nur durch weitere Erfahrungen feststellen lassen; vorläufig erscheint es im Interesse der Differenzirung pathologischer Processe geboten, dieselbe als Abart zu unterscheiden, etwa als Monas haemorrhagicum. Kennzeichnendes Characteristicum dieser Abart wäre die Bildung ruhender Stäbchen innerhalb der Blutgefässe, wodurch Verstopfung der letzteren und Blutungen hervorgebracht werden. —

Während die bisher ausführlicher geschilderten Formen der Monadinen nur geringe morphologische Verschiedenheiten darbieten, gibt es andere, welche schon gröbere, mehr in die Augen fallende Verschiedenheiten darbieten und daher, obwohl sie die allgemeinen Charaktere der Monadinen an sich tragen, als besondere Arten derselben unterschieden werden müssen.

Wir haben bereits eine solche Form kennen gelernt, welche bei Masernkranken vorkommt (d. B. S. 212 u. ff. Tf. II. Fig. 3) und kann dieselbe als Monas morbillorum bezeichnet werden. Die besonderen Artcharaktere derselben beruhen in der Bildung äusserst

Digitized by Google

zarter, beweglicher Stäbchen, deren Bewegungserscheinungen eine kurze Dauer haben, die sämmtlich in einer Richtung fortschreiten und sich alsbald zur Bildung eines dichten Lagers ruhender, parallel angeordneter Stäbchen aneinanderreihen.

Diesen sowie dem Monas pulmonale nahe stehende Formen lieferte mir die Cultur von Inguinaldrüsen eines Scarlatinösen in den früher beschriebenen offenen Culturapparaten. Die unter einem Spray von übermangansaurem Kali exstirpirte Drüse wurde in den Culturapparat I zu einer Eierweisslösung gebracht, welche sich durch die Beobachtung als rein erwiesen hatte (12. Februar*)). Am 18. Februar enthielt das Eierweiss bei der mikroskopischen Untersuchung keine Formelemente, die Drüse, welche äusserlich unverändert war, wurde dann mit einem Glasröhrchen mehrmals angestochen; am 19. Februar war Trübung der Flüssigkeit eingetreten und enthielt dieselbe Ketten von grossen Mikrococcen und zahlreiche langsam sich vorwärtsschiebende Stäbchen. Keine Spur von Fäulniss (Tagebuch S. 24).

Nachdem mehrfach Proben aus dem Culturapparat entnommen waren, entwickelte sich ein rothes Penicillium in der Eierweisslösung, durch dessen massenhaftes Ueberwuchern schliesslich die Flüssigkeit eine schwärzliche Farbe annahm. Die grossen ovalen Sporen und die übrigens spärlichen Fäden mit Basidienbildung waren nicht zu verkennen.

Es liess sich nun durch Cultivirung auch hier eine Trennung des Pinselschimmels von den Schistomyceten erreichen: Am 7. März wurden die mit Hausenblase**) beschickten Culturapparate mit Luftzutritt (vergl. d. B. S. 123) No. 2, 3 und 6—9 nach der am citirten Orte beschriebenen Methode mit Inhalt des Culturapparats I inficirt Die inficirende Flüssigkeit wurde in verschieden grossen Tropfen auf die Oberfläche gebracht oder mit der Spitze das Glasröhrchen etwas in die Oberfläche eingestochen. Nach 4 Tagen, am 11. März, waren deutliche Veränderungen an den Impfstellen: in No. 2, welcher einen grossen Tropfen erhalten hatte, war eine schüsselförmige Vertiefung entstanden, die mit klarer Flüssigkeit gefüllt, unten hing derselben ein dunkelbrauner Zapfen an; in No. 3 hatten sich aus 2 Stichen

*) Der ebenso beschickte C.-App. II. erwies sich am 20. II. pilzfrei (Tagebuch S. 24).

**) No. 8 und 9 enthielten reine Hausenblasengallerte. No. 6 mit gleichen Theilen einer 1proc. Lösung von kohlensaurem, No. 7 von phosphorsaurem Kali vermischt. No. 2 und 3 enthielten in denselben Verhältnissen kohlensaures und phosphorsaures Natron. Ein Unterschied in der Entwickelung trat indess nicht deutlich hervor, vielleicht verzögerte die Kalibeimischung dieselbe ein wenig.

Digitized by Google

2 nach unten etwas kolbige Stäbchen derselben Masse gebildet, in No. 7 5 weisse Tupfen mit 2 Stiftchen, in No. 8 3 weisse Tupfen, No. 9 1 weisser Fleck von 2 Mm. Durchmesser, entsprechend der Form und Grösse der implantirten Substanz. No. 6 hatte endlich aus Versehen, nachdem es mit Rotzcultur inficirt war, gleich nachher Scarlatinaflüssigkeit aus Culturapparat I erhalten. Der erstere bildet sehr schnell oberflächlich und peripherisch fortschreitende Ringe, die frühzeitiger sichtbar werden, als die scarlatinösen Formen. Diese letzteren erschienen auch hier erst am 4. Tage als trüb grauweisse Massen, wie in den übrigen Culturen.

Von diesen Culturen waren No. 4 und 7 mit Penicillium verunreinigt, welches sich später als die scarlatinösen Schistomyceten entwickelte, nachdem Proben aus dem Apparat entnommen waren. Dieselben wurden am 6. April mit Alkohol übergossen und nach Erhärtung zur Anfertigung von Schnittpräparaten verwendet. Bei No. 4 befand sich innerhalb der nunmehr bedeutend vergrösserten und rein weissgefärbten Ballen eine kleine über die Oberfläche hervorragende Penicilliumbildung; in No. 7 auf den 2 Cm. im Durchmesser haltenden Schistomyceten eine 3 Mm. grosse rothe und gegen 1 Cm. grosse grüne Penicilliummasse. Die letztere hat die erstere fast überwuchert. Die Schistomyceten bilden eine scharf begrenzte weissliche Zone, welche nur wenig in die Tiefe dringt.

Die mikroskopischen Präparate zeigen, dass selbst bei dieser Combination Schisto- und Hyphomyceten vollkommen getrennt bleiben. Die rothe Form hat wenig Fäden sowohl in die Luft, wie in die Unterlage getrieben und besteht fast nur aus im Einzelnen schwach röthlich gefärbten Sporen, die grüne Form dagegen bildet einen dicken Rasen an der Luft von zahllosen Hyphen mit reichlicher Sporenbildung in oft langen Ketten; feinere verzweigte Fäden dringen in die gallertige Unterlage ein, an deren Oberfläche sich eine dichte Lage von grünen ovoiden Sporen angehäuft hat, so dass man also 3 Schichten, ein Wurzellager, ein oberflächliches Mycel mit freien Sporen und eine Schicht der fruchttragenden Hyphen unterscheiden kann. Alle diese Theile sind vollkommen scharf begrenzt und auch die Wurzelfäden, welche sich vielfach durchkreuzen, bilden ein unregelmässiges, weitmaschiges Netz von so charakteristischer Beschaffenheit, dass an irgend einen Zusammenhang mit den ringsum wuchernden Schistomyceten nicht zu denken ist. Diese bilden an der Oberfläche in den inneren Theilen der kreisförmigen Schicht zusammenhängende Mikrococcen-Massen, gegen die Peripherie hin lösen sich dieselben in immer kleiner werdende Ballen

Digitized by Google

auf und ebenso haben sich unter der oberflächlichen Schicht Lagen von Mikrococcenballen gebildet, die, von obenher betrachtet, eine rundliche, von der Seite im Querschnitt gesehen, dagegen eine spindelförmige Gestalt haben. Diese, sowie ihre reihenweise Anordnung über einander mit schmalen horizontalen Schichten von Gallertmasse zwischen den Ballenreihen erinnern lebhaft an die Bilder, welche ein Hornhautquerschnitt liefert. Beide Formationen sind trotz ihrer Nebeneinanderlagerung scharf von einander getrennt: wo das Penicillium wächst, fehlt die Entwickelung der Schistomyceten.

In den vom Penicillium rein gebliebenen Culturen, welche, wie bemerkt, die Mehrzahl bilden, lassen sich die späteren Entwickelungszustände der Schistomyceten besser übersehen und sind diesen die Zeichnungen Fig. 5 und 6 entnommen. In der ersteren, vom 5. Tage der Cultur hat sich ein Häutchen gebildet, das in seinen mittleren Theilen aus runden, feinpunktirten Massen (*a. a.*) besteht, zwischen denen Züge von groben und unregelmässigen Fettnadeln eingelagert sind; wir haben demnach hier ein bemerkenswerthes Beispiel von Fettbildung aus reiner fettfreier Leimsubstanz. Die Nadeln lösen sich in Aether und Chloroform, zur weiteren Bestimmung reichte die geringe Menge nicht aus. Am Rande des Häutchens dagegen bildeten längliche kurze Stäbe von gleicher Länge (*c.* 5 μ) ein zusammenhängendes Lager, welches auch noch zwischen die oberflächlichsten Ballen eindrang (*b*). In dem frischen, auf dem Objectträger mit Eierweiss eingeschlossenen Präparat zeigten die oberflächlichsten dieser Stäbchen Bewegungserscheinungen, sie lösten sich dann ab und fuhren in den bekannten langgestreckten Spiralen umher, mit vielfach sich durchkreuzenden Bahnen. Die Bewegungen der einzelnen wechseln mit Ruhepausen ab, endlich gruppiren sich wieder mehrere zu Haufen, deren weitere Entwickelung an diesem Object nicht verfolgt wurde.

Die Zeichnung 6 dagegen stellt eine Beobachtung dar, welche einem am 25. Tage der Cultur geöffneten Apparat entnommen ist. Die centralen Theile des Schistomycetenlagers waren ebenso beschaffen, wie in dem vorigen Falle, dagegen war die Entwickelung der beweglichen Bakterien weiter fortgeschritten, statt der unregelmässigen Gruppen fanden sich ruhende, reihenweise mit ihren Längsseiten aneinander gelagerte Stäbchen, staffelförmige Anordnung, stellenweise waren dieselben (*b b b*) zu mosaikartig angeordneten, sehr kleinen Mikrococcen zerfallen, und fanden sich ausser diesen noch vielfach geschlängelte Ketten derselben Körperchen. Einzelne bewegliche Stäbchen fehlen auch hier nicht.

Digitized by Google

Die besonderen Merkmale des Monas scarlatinosum sind demnach folgende, soweit sich dieselben bei den benutzten Culturmethoden feststellen liessen:

1) Bildung von Mikrococcenballen, welche aus sehr kleinen Elementen bestehen und wenig in die Tiefe des gallertigen Culturbodens eindringen. Dabei findet die Bildung von Fettkrystallen statt, durch welche die einzelnen Ballen zu Häutchen sich vereinigen.

2) Durch Heranwachsen der peripheren Mikrococcen der Ballen entstehen Stäbchen von höchstens 5 μ Länge, welche beweglich werden und sich loslösen.

3) Diese reihen sich erst nach längerer Zeit mit den Längsseiten aneinander (oder Theilung ?), staffelförmige Anordnung, und zerfallen zu Kugelmosaiken.

Wiederum wesentlich verschieden, schon in der mikroskopischen Erscheinungsweise in Culturen, zeigen sich die Monaden des Rotzes (Monas malleosum), doch will ich, um den Umfang dieser Abhandlung nicht zu sehr zu vergrössern, die weiteren Mittheilungen auf eine spätere Zeit verschieben.

Die vorstehenden Beobachtungen zeigen, dass die Bedeutung der Monadinen für Krankheitsprocesse eine viel ausgedehntere ist, als diejenige der Mikrosporinen. Rechnet man zu den ersteren, woran wohl kaum mehr zu zweifeln ist, sämmtliche Formen von Pneumonie, Pleuritis, Nephritis int. und Endocarditis, sowie die Erysipele, und abstrahirt man dabei von denjenigen Formen, welche dem Experimente nicht zugänglich sind, wie Masern und Scarlatina, so ergibt sich beispielsweise folgendes Verhältniss der Todesursachen in 1446 Sectionen, welche vom 1. November 1874 bis 1. November 1875 im Prager pathologisch-anatomischen Institut vorgenommen wurden, in einem Zeitraume der ungefähr demjenigen entspricht, in welchem die vorstehenden Untersuchungen ausgeführt wurden:

Mykotische Processe:	743	= 51	pCt.
Tuberculöse „	341	= 24	„
Andere „	362	= 25	„
	Sa: 1446	Krankheitsfälle.	

Unter denselben ist nur eine Scarlatina, zwei Morbillen, entsprechend dem vollständig fehlenden Material an Erkrankungen des

Digitized by Google

späteren Kindesalters, welche von dem Franz-Josef-Kinderspital vollständig absorbirt werden.

Das Nähere gibt die unten folgende Uebersicht der Verhältnisse der mykotischen und nicht mykotischen Processe, wobei die Tuberculose und Dysenterie als zweifelhaft bezeichnet werden. Nach der bei uns eingeführten Methode werden zuerst die Localaffectionen, dann die Allgemeinerkrankungen aufgeführt und den letzteren jene Zustände zugerechnet, welche, wenn auch nicht in jedem einzelnen Fall, so doch vorzugsweise sich über grössere Bezirke des Organismus verbreiten oder unbezweifelt infectiöser Natur sind. Bei den monadistischen Infectionskrankheiten, welche unter die Localaffectionen vertheilt sind, bin ich so verfahren, dass die einzelnen Fälle demjenigen Organ zugetheilt wurden, dessen Veränderung als wesentliche Todesursache betrachtet werden musste. Den allgemeinen Infectionsprocessen konnten sie wegen des Vorherrschens von Localaffectionen nicht zugerechnet werden und ist dieses Verhältniss eines der charakteristischsten für diese Gruppe.

I. Organerkrankungen (u. Marasmus).

Anzahl der Fälle.		Mykosen.	Nicht Mykosen oder ?
1.	Respir.-Apparat 285	234	51
2.	Circul.-Apparat 97	79	18
3.	Digest.-Apparat 102	25	77
4.	Nervensystem 89	30	59
5.	Harn-Apparat 79	56	23
6.	Genitalien 48	6*	42
7.	Leber 38	10	28
8.	Knochen-System 19	13	6
9.	Lymph-Apparat 5	?	5**
10.	Haut 3	1	2
11.	Verletzungen 4	—	4***
12.	Vergiftung 1	—	1
13.	Marasmus und Atrophie 30	3	27
	Summen: 800	457	343

*) Ohne puerperale Sepsis, die den septischen Infectionen zugetheilt ist.

**) 4 Fälle von Leukämie, von denen einer eine evidente Mykose darbot, auch hier diese Genese wahrscheinlich.

***) Gleichfalls ohne Sepsis.

Digitized by Google

II. Infections-Krankheiten.

Anzahl der Fälle.		Mykosen.	Nicht Myk. oder ?
1.	Tuberculose 341	?	341
2.	Sepsis 139	139	—
3.	Dysenterie 62	?	62
4.	Typhus 52*	52***	—
5.	Syphilis 24**	24***	—
6.	Variola 2	2	—
7.	Cholera as. 2**	2***	—
8.	Rotz 2	2	—
9.	Mycosis mon. Neon. (Haemoph. acquis.) . . . 2	2	—
10.	Scarlatina 1	1	—
11.	Diphth. pharyng. 1	1	—
Summe der Infectionskrankheiten 628		225	403
Summe der Organerkrankungen 818		456	362
Gesammtsumme: 1446		681	765

Aus der ersten Tabelle ergibt sich, dass die mit einem hohen Grade von Wahrscheinlichkeit als mykotische anzusprechenden Organerkrankungen mehr als die Hälfte sämmtlicher Fälle ausmachten, welche an localen Erkrankungen der Organe zu Grunde gingen, ein Verhältniss, welches allerdings wesentlich durch die besonderen, örtlichen und zeitlichen Verhältnisse Prags bedingt zu sein scheint. Wenn man auf die einzelnen Krankheitsformen eingeht, zeigt sich nämlich eine kolossale Anzahl von solchen, meist monadistischen Processen im Respirationsapparat und unter dieser wieder eine ungewöhnliche Anzahl von Pneumonien. Während in der Summe der ersteren noch Fälle haben Platz finden müssen mit zweifelhafter Genese, kann bei den letzteren nach unserer auf zahlreiche Untersuchungen begründeten Ueberzeugung an diesem Zusammenhange der Erscheinungen kein Zweifel sein. Es ergibt sich demnach, dass während wahrscheinlich 234 mykotische Processe am Respirationsapparat vorgekommen waren, d. i. 16,1% der Sectionen, Pneumonien, also sichere mykotische Processe 196 verzeichnet sind, d. i. 13,6% der Secirten.

*) Hierunter 5 F. Typh. exanth., 2 im April, 3 im Mai.

**) 1 F. im August, 1 F. im October, der oben beschriebene Fall von Cholera nostras ist den Darmaffectionen zugetheilt.

***) Nach später mitzutheilenden Beobachtungen.

Digitized by Google

Welche Bedeutung diese Zahl besitzt, ergibt sich aus folgender Betrachtung: die Stadt Prag hat jährlich 6900—7000 Todesfälle; im Jahre 1871 eine Sterblichkeit von 43,7 pro Mille*); es werden daher etwa 1/5 der in der Stadt Verstorbenen im path. anat. Institut obducirt. Wollte man die gefundene Zahl der an Pneumonie im Krankenhaus Verstorbenen (196) mit 5 multipliciren, so würde man eine Unrichtigkeit begehen. Es wäre dies eine Sterblichkeit an Pneumonie von 6,6 auf 1000 Bewohner, also mehr als das Anderthalbfache dessen, was die toskanischen Maremmen nach Marchetti liefern (3,8 p. M. der Bewohner, Hirsch, hist.-geogr. Path. II. S. 21) oder die Negersoldaten der Engländer in Indien (3,9 p. M. der Soldaten, Tulloch, Rep. 38. ib. S. 27).

Andererseits wäre es ebenso unzulässig, die im Krankenhaus an Pneumonie Verstorbenen auf die ganze Bevölkerung zu rechnen; nehmen wir aber auch an, dass ein volles Drittel aller Todesfälle an Pneumonie auf das allgemeine Krankenhaus entfällt, statt 1/5 nach der Proportion der Todesfälle überhaupt, so ergäbe sich immer noch ein Sterbeverhältniss an dieser Krankheit, welches der höchsten Sterbeziffer (4 p. M. s. o.) gleichkommt oder sie übertrifft.

Zur näheren Erläuterung des Ganges der tödtlichen Pneumonien seien noch die Zahlen derselben nach Monaten angeführt, wie sie aus den Protokollen des Instituts sich ergeben.

III. Pneumonie-Todesfälle vom 1. Nov. 74 bis 1. Nov. 75.

	November.	December.	Januar.	Februar.	März.	April.	Mai.	Juni.	Juli.	August.	September.	October.
Pneumonie	18	26	12	19	24	14	19	21	10	5	6	22
Lobäre Form	13	15	7	14	15	3	15	15	8	1	4	19
Lobuläre Form	5	11	5	5	9	11	4	6	2	4	2	3

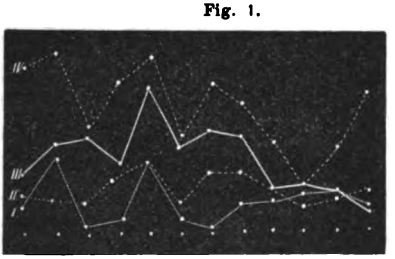
Der Unterscheidung der lobulären und lobären Formen können wir keine andere, als eine quantitative Bedeutung zuschreiben, indem während eines endemischen Vorkommens beider Affectionen, die zahlreichsten Uebergänge vorkommen und es in der That nicht selten schwierig ist, den einzelnen Fall dieser oder jener Kategorie anzureihen. Ausserdem ist aber hervorzuheben, dass bezüglich der genetischen Verhältnisse gar kein Unterschied vorhanden ist.

*) In Wien (ohne Vororte) starben in derselben Zeit 37,1 p. M.; es lässt sich demnach zur Erklärung der hohen prager Mortalität nicht der Einfluss der Spitäler geltend machen, deren Mortalität an beiden Orten in gleicher Weise die allgemeine Mortalität beeinflusst.

Digitized by Google

Wir sehen demnach vier Maxima dieses Processes auftreten, welche in den Monaten December 1874, März, Juni, October 1875 erreicht wurden; nehmen wir die übrigen monadistischen Mykosen des Respirationsapparates dazu, so behalten die Maxima ihre Stelle und relative Höhe bei, nur dasjenige des Juni verschiebt sich auf den Mai. Die Mykosen des Circulationsapparates folgen an Zahl denjenigen des Respirationsapparates (s. Tab. I.), sodann diejenigen des Harnapparates. Beide enthalten sowohl septische, wie monadistische Formen und ist es daher von Interesse, den Gang der septischen mit demjenigen der monadistischen zu vergleichen. Der beistehende Holzschnitt, welcher die Fälle nach Monaten geordnet in graphischer Darstellung ergibt, zeigt, dass die Fälle traumatischer und puerperaler Sepsis ihre grösste Anzahl im März erreichen, also nur ein Maximum besitzen, welches mit dem zweiten der Respirationsmykosen zusammenfällt. Geringere Erhebungen bieten Januar und Mai dar und gegen das Ende der Periode findet ein ganz entschiedener, continuirlicher Abfall statt, während die Mykosen des Respirationsapparates ihr viertes Maximum erreichen. Dieser verschiedene Gang der beiden Reihen von Processen spiegelt sich nun in dem Verhalten der mykotischen Processe des Circulations- und Harnapparates ab; während der letztere die beiden ersten maximalen Anschwellungen der Mykosen des Respirationsapparates mitmacht und später eine gleichmässige vom Juni bis zum September reichende Anschwellung darbietet, erreichen die mykotischen Affectionen des Circulationsapparates nur ein Maximum im März, welches mit demjenigen der septischen Mykosen zusammenfällt, weiterhin findet sich aber auch im Mai und Juni eine erhebliche Steigerung.

Fig. 1.



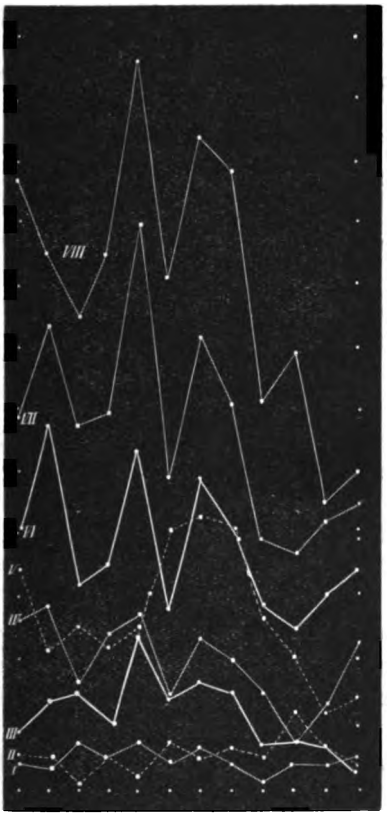
I. Mykosen des Harn-App. II. des Circulations-Apparats. — III. Sepsis. — IV. Mykosen des Respirations-Apparats.

Man erkennt daraus, dass, während die monadistischen Affectionen, in Folge des schnellen Uebergangs der Parasiten in den Harn, sofort von einer Steigerung der Erkrankungen des Harnapparates begleitet werden, die Herzaffectionen sich einestheils mehr den septischen Processen anschliessen (Endocarditis septica), andererseits aber auch sich länger hinziehen; das letztere Verhältniss fehlt auch den Erkrankungen des Harnapparates nicht (recurrirende Nephritisformen).

Digitized by Google

So erscheinen Thatsachen, welche die objective Beobachtung ergibt, in der zeitlichen Verbreitung der Organerkrankungen bestätigt, und möge diese Wahrnehmung dazu beitragen, die hier vorgetragene neue Anschauung verständlicher zu machen und namentlich dem Bewusstsein der Praktiker näher zu bringen, welche bei aufmerksamer Betrachtung ihrer eigenen Erfahrungen gewiss ähnliche Beziehungen zwischen Pneumonien und Störungen des Circulations- und Harnapparates bemerken werden.

Fig. 2.



I. Typhus, II. Dysenterie, III. Sepsis, IV. Mykosen des Respirations-Apparats, V. Tuberculose, VI Monadistische Mykosen, VII. Mykosen (ohne Dysenterie), VIII. Gesammtzahl der Sectionen in 12 Monaten. (Die Zahlen der Abscisse bezeichnen die Monate, die der Ordinaten die Anzahl der Fälle, rechts für die Curven I–VII. links für Curve VIII.).

Die weiteren Momente, auf welche ich an der Hand der Statistik hinweisen möchte, beziehen sich auf den grossen Einfluss, welchen, wenigstens in dem vorliegenden Fall, die monadistischen Mykosen auf die Sterblichkeit im Ganzen ausgeübt haben, und auf den geringen Parallelismus, welcher zwischen denselben und anderen Infectionskrankheiten obwaltet. Der beistehende Holzschnitt wird diese Beziehungen erläutern.

Hier gehen wir aus von der Gesammtheit der Sectionen, welche, nach Monaten geordnet, in der obersten Curve dargestellt ist. Die sehr bedeutende, maximale Erhebung im März fällt mit dem Maximum der septischen und dem zweiten Maximum der monadistischen Erkrankungen zusammen; nach starkem Abfall im April eine neue bedeutende Erhebung, entsprechend dem dritten Maximum der monadistischen Mykosen (3. Curve), Absinken, wie bei diesen, bis zum September, welches nur von einer kleineren Erhebung im August unterbrochen wird, offenbar bedingt durch die auffällige

Digitized by Google

Zunahme der Dysenterien in diesem Monat (die unterste der punktirten Curven).

Ausserdem zeigt der Anfang der Curve der Gesammtsterblichkeit einen von den mykotischen Processen unabhängigen Charakter, indem hier eine Steigerung vorhanden ist, welche nur z. Th. durch die grosse Anzahl von Mykosen des Respirationsapparates motivirt wird, an der namentlich eine hohe Sterblichkeit der Tuberculosen Antheil hat.

Diese beiden Verhältnisse abgerechnet, entspricht die oberste Curve ganz derjenigen, welche die Gesammtheit der Mykosen ergibt (2. Curve); diese sind es also, welche den Krankheitscharakter des Jahres bezeichnen. Vergleicht man nun aber die zweite mit der dritten Curve, welche die monadistischen Mykosen darstellt, so verläuft diese vollkommen parallel der zweiten, welche nur im März durch das hinzutretende Maximum der septischen Mykosen so viel in die Höhe geschnellt wird, dass hier die Sterblichkeit an diesen Processen, wie die Gesammtsterblichkeit des Krankenhauses ihr Maximum erreicht.

Es folgt hieraus auf das Deutlichste, dass die Schistomykosen, in erster Linie die monadistischen, in zweiter die septischen vorzugsweise den Gang der tödtlichen Processe bestimmt haben.

Wie wenig die übrigen Processe hierauf von Einfluss waren, ergibt die Curve der Tuberculose, trotzdem die Zahl derselben (341) diejenige der mykotischen Affectionen des Respirationsapparates (285) übertrifft. Das Maximum dieser Processe lieferten die Monate April, Mai, Juni und prägt sich dasselbe auch für die beiden letzten Monate nicht undeutlich in der Curve der Gesammtsterblichkeit aus, ohne aber denselben entscheidenden Einfluss auf ihre Gestaltung auszuüben, wie dieses für die mykotischen Processe der Fall ist.

Andererseits aber leuchtet die Unabhängigkeit im Verlauf dieses Processes von den monadistischen Processen ein und mag nur die Steigerung der septischen Processe vom März bis Juni im Zusammenhang mit der zunehmenden Tödtlichkeit der Tuberculosen stehen, die ja, wie wir früher schon hervorgehoben haben, zum nicht geringen Theil von dem Eingreifen septischer Infection abhängig erscheint. Ferner mag noch der unabhängige Gang der Typhus- und Dysenteriecurven nochmals hervorgehoben werden, um einen neuen Fingerzeig für die specifische Natur dieser Processe zu geben.

Digitized by Google

Es könnte und sollte vielleicht an diese Erörterungen die Betrachtung der meteorologischen Verhältnisse in der entsprechenden Periode angeschlossen werden, allein ich fürchte durch die Länge der Abhandlung den Leser zu ermüden und hoffe andererseits diesen Gegenstand, zu dem schon manches Material seit Jahren gesammelt ist, in umfassenderer Weise bearbeiten zu können. Wem von den Lesern es ungewöhnlich erscheinen sollte, die Pneumonien und verwandten Krankheiten in den Bereich der infectiösen Processe gezogen zu sehen, den verweise ich auf die überzeugende Darstellung derselben in dem schon citirten, trefflichen Werk von A. Hirsch (hist.-geogr. Path. II. Bd.). Sollte der Eine oder Andere zu Misstrauen gegen die vorliegenden Beobachtungen geneigt sein, weil durch dieselben wiederum ein grosser und bedeutender Theil sämmtlicher Krankheitsprocesse für parasitäre Vorgänge erklärt und in Anspruch genommen wird, der möge sich die Frage ernsthaft vorlegen und aufrichtig beantworten, wie viel denn oder richtiger wie wenig eine Deutung der pathologischen Vorgänge als einfache Steigerung oder Abschwächung physiologischer das Wesen der ersteren zu erklären im Stande ist. Meiner tiefsten und wahrlich nicht leichtsinnig gewonnenen Ueberzeugung nach haben wir es in den pathischen Processen genetisch mit durchaus fremden, dem Organismus feindlichen Potenzen, im Krankheitsverlaufe selbst aber mit jener seit uralten Zeiten im Bewusstsein der Aerzte liegenden Combination äusserer Einwirkungen auf den Organismus und der Reaction des letzteren zu thun: Morborum causa corpori aliena, Morbus corporis reactio.

Erklärung der Abbildungen.

(Taf. V).

Fig. 1. Bronchialinhalt von einem Falle von Pneumonie, S.-N. 1126. 25. Nov. 1874, in der im Text geschilderten Weise gesammelt und untersucht. Seibert. Syst. VIII. à Imm. Oc. 0. *a.* verfettete Zellen, grösstentheils zerfallen, *b.* spiessförmige Krystalle, *c.* Monaden, im Uebergange in die Kettenform.

Fig. 2. Bronchialinhalt von S.-N. 66. 1875 (Somovez, Pneumonie, Endo- und Myocarditis, frische interstitielle Nephritis). Pp. II. vom 24. Jan., in Eierweiss eingeschlossen, gezeichnet am 25. I. *a.* Zellen, *b.* Doppelkörperchen, *c.* beginnende Segmentation eines Stäbchens, *d.* Kette. Syst. Seibert. VIII. lin. Vergr. 650.

Fig. 3. Die gleiche Stelle desselben Präparates, gezeichnet am 27. I. Gleiche Vergrösserung.

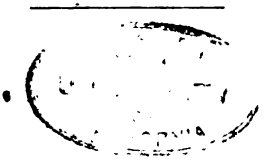
Digitized by Google

Fig. 4. Pericardialflüssigkeit von S.-N. 285 (10. März 1875), Erysipel, mit Taubeneierweiss und Luft eingeschlossen. Die schwärmenden Monaden der frischen Flüssigkeit bildeten am 13. III. die in der oberen Hälfte gezeichneten Formen, am 14. III. hatten sich die unteren entwickelt. Oben: *a.* Doppelkörperchen (bewegliche, copulirte Bimonaden), *b.* Fäden, gleichfalls beweglich. Unten: *c.* Kugelmosaik, *d.* staffelförmige Anordnung ruhender Bakterien. Seib. Syst. VIII.

Fig. 5. Scarlatina. Culturapparat 2. 5. Tag der Cultur (11. März). Schüsselförmige Entwickelung des Monas scarlatinosum. *a.* feinkörnige Ballen, *b.* umgeben von ruhenden Bakterien, *c.* schwärmende Bakterien. Seib. Syst. VIII. Oc. 0.

Fig. 6. Monas scarlat. Cultur vom 25. Tage, gezeichnet 6. April 1875. *a.* Ketten, *b.* Kugelmosaiken, *c.* staffelförmige Anordnung ruhender Bakterien. Seib. Syst. VIII. à Imm.

Sämmtliche Zeichnungen sind von H. Stud. Berr ausgeführt.



Druck von J. B. Hirschfeld in Leipzig.

Digitized by Google

Fig 1.

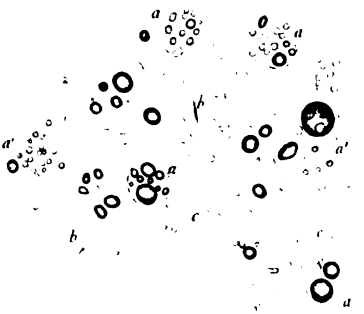


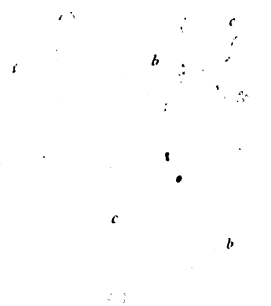
Fig. 2.

Fig. 3.

Fig. 4

Fig. 5.

Fig. 6.



Digitized by Google

LIBRARY OF THE
UNIVERSITY OF CALIFORNIA

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

7 DAY USE
RETURN TO DESK FROM WHICH BORROWED

Biology Library

This publication is due on the LAST DATE stamped below.

RB 17–60*m*-6,'59
(A2840s10)4188

General Library
University of California
Berkeley

Digitized by Google

BIOLOGY LIBRARY

Digitized by Google